

Die Beziehung von Markatrophie
in der Beckenkammbiopsie zu Osteopenie,
Mikrozirkulation und Aplastischer Anämie

Wolfgang Böhm



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0052

Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn) und aus der Arbeitsgruppe für Hämatomorphologie im Institut für Hämatologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München (Vorstand: Prof. Dr. R. Burkhardt)

Die Beziehung von Markatrophy in der
Beckenkammbiopsie zu Osteopenie, Mikro-
zirkulation und Aplastischer Anämie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Böhm
aus
Ruhstorf/Rott
Jahr
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Burkhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.06.1987

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
<u>A. Einleitung</u>	1
<u>B. Literaturübersicht</u>	2
1. Markatrophie	2
2. Die Aplastische Anämie	5
3. Osteopenie	8
4. Das Gefäßsystem des Knochenmarkes	9
5. Zusammenhänge zwischen Knochenmarkatrophie und Osteoporose	11
<u>C. Patientengut und Methodik</u>	13
1. Histologische Präparation	13
2. Auswertung klinischer Daten	13
3. Auswertung histologischer Daten	16
4. Morphometrische Auswertung	18
5. Datenverarbeitung	19
<u>D. Ergebnisse</u>	21
1. Vergleichende Untersuchung bei Einteilung der Markatrophie in vier Untergruppen	21
1.1 Definition der Untergruppen	21
1.2 Vergleich histologischer Ergebnisse	22
1.2.1 Semiquantitative Ergebnisse	22
1.2.2 Quantitative Ergebnisse	38

1.3	Markatrophie und klinische Daten	45
1.4	Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse	65
2.	Vergleichende Untersuchung an Patienten mit Markatrophie und Aplastischer Anämie und Patienten mit Markatrophie ohne Aplastische Anämie	66
2.1	Auswahlkriterien und Gruppenbildung	66
2.2	Vergleich histologischer Ergebnisse	67
2.2.1	Semiquantitative Ergebnisse	67
2.2.2	Quantitative Ergebnisse	79
2.3	Vergleich klinischer Daten	89
2.4	Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse	92
3.	Vergleichende Untersuchung an Patienten mit und ohne Osteopenie	93
3.1	Definition der Untergruppen	93
3.2	Vergleich histologischer Ergebnisse	94
3.3	Vergleich klinischer Daten	101
4.	Beziehung zwischen Blutzypopenie, insbesondere der Panzytopenie und histologischen sowie klinischen Parametern	103
4.1	Definition der Zytopeniegruppen	103
4.2	Vergleich histologischer Parameter zwischen den Gruppen 1 bis 4	104
4.3	Vergleich klinischer Daten	112
4.4	Zusammenfassung der signifikanten Veränderungen klinischer und histologischer Parameter bei Markatrophie mit und ohne Zytopenie	115
5.	Verlaufsbeobachtungen an 25 Fällen mit Markatrophie	116
5.1	Beobachtungskollektiv	116

5.2	Klinischer und histologischer Verlauf während des Beobachtungszeitraums	116
6.	Die Bedeutung klinischer und histologischer Variablen für die Prognose der Markatrophie	119
6.1	Datenmaterial	119
6.2	Prognose in Beziehung zu Markatrophie und Blutzypopenie	119
6.2.1	Definition der verglichenen Gruppen	119
6.2.2	Vergleich von Patientengruppen unterschiedlicher Markatrophiegrade	119
6.2.3	Vergleich von Patienten mit und ohne Aplastische Anämie bei Markatrophie	120
6.2.4	Vergleich von Patienten mit unterschiedlicher Blutzypopenie und Markatrophie	121
6.2.5	Life-Tables der Blutbildveränderungen bei Markatrophie	123
6.3	Prognostische klinische und histologische Kriterien bei Markatrophie innerhalb des Gesamtkollektivs	128
6.3.1	Definition des Kollektivs	128
6.3.2	Prognostische Bedeutung klinischer Parameter	128
6.3.3	Prognostische Bedeutung histologischer Parameter	132
7.	Untersuchungen an Fällen mit Überwiegen von Markatrophie gegenüber Osteopenie in der Biopsie und klinisch überwiegender Zypopenie-Symptomatik	142

7.1	Einführung	142
7.2	Auswahlkriterien	142
7.3	Ergebnisse des Vergleichs	143
7.4	Bedeutende Korrelationen	145

<u>E. Diskussion</u>	153
----------------------	-----

<u>F. Zusammenfassung</u>	160
---------------------------	-----

<u>G. Literaturverzeichnis</u>	162
--------------------------------	-----

A. Einleitung

Die Atrophie des menschlichen Knochenmarkes ist ein histologisches Phänomen, welches im höheren Lebensalter bis zu einem gewissen Grade als physiologisch anzusehen ist.

In dieser Studie wird untersucht, wie weit der histologische Befund einer Markatrophie in der Beckenkammbiopsie den Veränderungen der peripheren Blutzellmengen entspricht, und ob sich die verschiedenen Zytopenieformen, vor allem die Aplastische Anämie, auch durch qualitative histologische Veränderungen im Beckenkamm charakterisieren lassen. Dabei sollten insbesondere entzündliche Veränderungen, die Verhältnisse der Mikrozirkulation und die Beziehungen zwischen Mark- und Knochengewebe berücksichtigt und die Brauchbarkeit histologischer Befunde zur Prognose der Aplastischen Anämie untersucht werden.

B. Literaturübersicht

Die Problemstellung der Arbeit erfordert es, den Wissensstand über die folgenden Themenkreise nach der Literatur zu referieren:

1. Markatrophie

Beobachtungen über die Atrophie des Knochenmarkes, wobei die Hämatopoiese vorzugsweise durch Fett ersetzt wird, wurden bereits von Ehrlich (49), Engel (50) und Frank (60) gemacht.

Bei der Atrophie des Knochenmarkes handelt es sich um einen Schwund des myeloischen Parenchyms in seiner Gesamtheit (25), wobei "je nach Ausmaß des Verlustes und des Ersatzes durch Fettgewebe" zwischen partieller und totaler Atrophie unterschieden werden kann (25).

Der Nachweis einer Markatrophie muß nach Meinung der meisten Autoren durch die Biopsie erbracht werden (25, 56, 61, 77, 128, 129); nur wenige Autoren messen der Aspiration mehr Bedeutung zu als der Biopsie (70, 89). Vor allem methacrylat-eingebettete Biopsien eignen sich für die prognostische Auswertung (135). Die Beckenkammbiopsie gilt trotz einiger Gegenmeinungen (53, 56, 71, 129) als repräsentativ für das gesamte Skelettsystem (3, 12, 22, 25, 102, 116). Einschränkend gilt, daß die Hämatopoiese des Sternalmarkes im Erkrankungsfall länger erhalten bleibt und bei Regeneration dort eher wieder erscheint als im Beckenkamm (53).

Ein Biopsiezylinder aus dem menschlichen Beckenkamm besteht im Normalfall aus folgenden durchschnittlichen Volumenanteilen: 25 % Spongiosa, 20 % Fettmark, 50 % Zellmark (21, 26, 31, 40, 44, 85). Die Dichte des Zellmarkes nimmt von Geburt an stetig ab (18). Eine besondere Verringerung der Aktivitäten der Myelopoiese jenseits des 60. Lebensjahres mit einer Zunahme der Anzahl von Gewebsmastzellen und siderinhaltigen Retikulumzellen wird von Burkhardt beschrieben (18). Nach

Schrøder und Tongaard besteht eine signifikante indirekt proportionale Änderung des Verhältnisses von Zellmark und Fettmark im Vergleich zum Alter, die mit dem Hämoglobingehalt im Blut korreliert, aber keinen Geschlechtsunterschied aufweist (123). Demnach ändert sich im Alter lediglich die Menge des Zellmarkes, jedoch nicht deren Zusammensetzung (17).

Durch den Ausprägungsgrad lassen sich altersbedingte und pathologische Markatrophie unterscheiden (23, 129). Je nach dem Grad des Markschwundes wird zwischen totaler und partieller Markatrophie unterschieden: Die totale Markatrophie weist häufiger Blutbildveränderungen auf. Sie kommt bei jüngeren Patienten häufiger vor, akute Verlaufsformen sind häufiger (25). Bei partieller Markatrophie ist die Granulozytopenie stärker betroffen (25).

Von Heimpel (71) und Rohr (115) wurden weitere histologische Merkmale der Markatrophie beschrieben:

- serös-fettige Umwandlung, wobei es zu einem "Ersatz des Fett- und Zellanteils durch eiweißreiche Substanz" und zum Verbleiben von hämopoietischen Zellresten kommt (71, 115), entsprechend dem Gallertmark, das teilweise fibrinös durchsetzt ist (86).
- Fettmark: Das hämopoietische Gewebe wird hierbei durch Fett ersetzt, wobei zumeist die Granulo- und Megakaryozytopenie am stärksten vom Ersatz betroffen sind. Die Megakaryozytopenie kann fehlen (55). Zwischen den noch funktionstüchtigen myeloischen Gruppen und dem Fett wurden noch vereinzelt lymphoide Zellen, phagozytierende Retikulumzellen, Gewebsbasophile und gelegentlich eosinophile Granulozyten gefunden.
- selten wurde neben dem Zellersatz durch Fett das vermehrte Auftreten von Lymphozyten, Plasmazellen und Gewebsbasophilen und in anderen Fällen von diffus oder knötchenförmig angeordneten lymphoiden Zellen beobachtet.

- als ebenfalls selten wurde die Vermehrung von faserreichem Gewebe neben lymphoiden Zellen und Mastzellen beschrieben (55, 71, 115).

Die Hämatopoiese kann dabei akut oder chronisch zugrunde gehen. In akuten Fällen finden sich häufig serös-fettige Umwandlung oder Ödemseen mit Einblutungen (55, 71, 86). Zuerst soll die Megakaryozytopoiese, dann die Granulozytopoiese, als letztes die Erythrozytopoiese schwinden, und eine etwaige Remission in umgekehrter Reihenfolge geschehen (55). Nach anderen können auch Erythrozytopoiese oder Granulozytopoiese zuerst ausfallen (17, 25).

Bei der chronischen Verlaufsform kommt es vorallem zu einem Ersatz des Zellmarkes durch Fett (55, 71, 115). Dabei entsteht das für die chronische Panmyelophthase charakteristische inhomogene histologische Bild des mit Zellinseln durchsetzten Fettmarkes (54, 62, 66, 77), wobei in diesen Zellnestern häufig die gleiche Zellreifungsstufe gefunden wird (77, 136).

Von verschiedenen Autoren wurden bei Knochenmarkschwund gehäuft Lymphknötchen im Knochenmark (86), Entzündungszellen, wie Lymphozyten, Plasmazellen und insbesondere Gewebsmastzellen beobachtet (55), sowie eine Vermehrung von Siderin in den Retikulumzellen der Resterythrozytopoiese außerhalb der Fettmarkbezirke (25); Lymphozyten und Makrophagen sollen mit der Myelopoiese schwinden (41).

Kommt es bei einer akuten Markaplasie zu keiner Remission, so kann es zum irreversiblen Stadium einer Fibrosierung des Markraumes kommen (55). Im Gegensatz dazu ist eine Regeneration des Markes aus Fettmark möglich (55). Weiss sieht in den Fettzellen sogar einen möglichen Stimulus für die Hämoipoiese, der jedoch von den Zellen nicht beantwortet werden kann (141). Als Anhalt für eine Remission betrachtet Fischer und Fohlmeister das Wiederauftreten von Megakaryozyten im Knochenmark und die Erholung des peripheren Blut-

bildes, dessen Berücksichtigung größere prognostische Bedeutung zugesprochen wird als der alleinigen histologischen Knochenmarksuntersuchung (55).

2. Die Aplastische Anämie

Begriffsbestimmung

Der Begriff der Aplastischen Anämie ist auf Chauffard zurückzuführen (36). Heute wird die Aplastische Anämie als Panzytopenie bei hypozellulärem Knochenmark ohne neoplastische Infiltration definiert (79). Diese Definition wurde auch dieser Dissertation zugrundegelegt. Auf die Histologie der Knochenmarkatrophie wurde bereits oben eingegangen.

Häufigkeit

Die Häufigkeit der Aplastischen Anämie hat seit einiger Zeit nicht nur der besseren Diagnostik wegen ständig zugenommen (71, 129). Walder gibt in seiner Studie die Häufigkeit in einer Größenordnung von 0,115 % des gesamten Patientengutes pro Jahr an (139). Gemessen an der Gesamtzahl aller Anämien beträgt der Anteil etwa 7 % (30). Die Angaben über den Anteil der idiopathischen Panmyelopathien an allen Panmyelopathien schwanken zwischen 20 % (75) und 70 % (4).

Altersverteilung

Die Altersverteilung stellt sich in den verschiedenen Studien unterschiedlich dar: Zum einen ergaben sich in den Untersuchungen zweigipflige Verteilungen (10, 37, 71, 126), zum anderen eingipflige Verteilungen (68, 129, 140, 145). Bernard und Najean (10) sahen eine Häufung des Krankheitsbildes zwischen dem 5. - 10. und eine zweite zwischen dem 40. - 60. Lebensjahr, Zach (145) in der 6. Lebensdekade, Groß und Hellriegel (68) in der 7. Lebensdekade, Stobbe (129) im Alter und Walder (140) in der 2. Lebenshälfte der Patienten.

Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung erscheint absolut uncharakteristisch (71). So fanden verschiedene Autoren in ihren Untersuchungen sowohl eine Bevorzugung der Männer (105), als auch eine Gleichverteilung (103) oder eine Bevorzugung der Frauen (129, 139).

Symptome und Befunde

Die Aplastische Anämie beginnt meist schleichend mit einer Verminderung von ein oder zwei Zellreihen (80). Bei der Erstuntersuchung wird allerdings nur bei 10 % der Erkrankten zunächst eine Bizytopenie gefunden, während die überwiegende Mehrheit der Patienten eine Panzytopenie aufweist (73). Die Symptomatik ist vielfältig, die Folgen der Zytopenie überwiegen jedoch (23, 30, 129, 139).

Aetiologie und Pathogenese

Aetiologisch ist bei der Aplastischen Anämie zwischen angeborenen und erworbenen, und bei diesen zwischen primären (idiopathischen) und sekundären Formen zu unterscheiden (30, 79, 129, 139). Bei den sekundären Formen kommen allergische, toxische, infektiöse Ursachen, wie unter anderem Chloramphenicol, Pyrazolonderivate, Bakterientoxine, Viruserkrankungen und eine Schädigung des Knochenmarkes durch Strahlen in Frage (5, 11, 30, 33, 55, 58, 69, 78, 79, 86, 129, 139, 140, 144). "Ursächlich kommt eine Schädigung der undifferenzierten Knochenmarkstammzelle in Betracht, ein Einfluß von "Suppressorzellen" und eine Störung in den Grundgeweben" in Frage (1, 4, 23, 30, 57, 59, 74, 79). Bezüglich der pathogenetischen Beziehungen zwischen Osteoporose und Knochenmarkatrophie (29) sei auf die nachfolgenden Kapitel verwiesen.

Prognose

Die Prognose der Aplastischen Anämie wird insgesamt als ungünstig bzw. sogar als infaust bezeichnet (71, 100, 103, 131, 135). Erst in jüngerer Zeit zeigen sich bessere

Behandlungserfolge (73). Ein akuter Krankheitsverlauf soll mit Ausnahme des akuten, durch obligat-myelotoxische Substanzen verursachten Schadens im Gegensatz zum chronischen Verlauf eine schlechtere Prognose haben (71). Durch Röntgenstrahlung und Zytostatika hervorgerufene Aplastische Anämie soll eine bessere Prognose haben (56). Der prognostische Wert klinischer Parameter wird verschieden beurteilt: Während Scott e.a. und Najean e.a. bei jugendlichen Patienten einen ungünstigen Verlauf beobachteten (107, 124), messen Lewis, Vincent, de Gruchy und Lynch e.a. dem Alter keine prognostische Relevanz bei (95, 100, 137). Hellriegel e.a. und Lohrmann wiesen für niedrige Retikulozytenzahlen schlechtere Überlebenschancen nach (81, 99). Sleijfer e.a. (127) glauben im Gegensatz zu Hellriegel e.a. (81), daß die Leuko- und Thrombozytenzahlen für die Prognoseaussage relevant sind. Meusers e.a. lehnen insgesamt eine prognostische Aussage aufgrund des peripheren Blutbildes ab (103). Histologischerseits zeigen sich insbesondere bezüglich der lympho-plasmozytären Begleiterscheinung "keine einheitlichen, zum Teil sogar widersprüchliche Ergebnisse" (25, 46, 62, 77, 125, 135, 136). Te Velde und Haak konnten nachweisen, daß Patienten mit deutlicher Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen wesentlich häufiger innerhalb von sechs Monaten starben als Patienten mit spärlicher Infiltration (135). Auch Frisch, Lewis und Li sehen die Anzahl an Marklymphozyten als prognostischen Faktor an (62, 97). Savage (120) erkennt in der mastozytären Infiltration und Fischer (56) in der mastozytären als auch in der plasmazellulären Infiltration einen prognostischen Parameter. Bezüglich der Zelldichte sehen Meusers e.a. (103) im Gegensatz zu Keiser, Muller, Ganzoni, Lewis und Walder (87, 96, 106, 140) eine Korrelation zur Prognose als gegeben an.

3. Osteopenie

Der Begriff der Osteoporose wurde von Pommer und Albright e.a. geprägt (2, 110, 111).

Der histologische Schwund an Knochensubstanz wird heute meist als Osteopenie bezeichnet und vom Krankheitsbild der Osteoporose unterschieden (93). Auch der Knochen ist im Laufe des Lebens einem Wandel unterworfen. Das Volumen und die Oberfläche der Knochenbälkchen nehmen etwa bis zum 40. Lebensjahr zu, von da an fast linear ab (17, 18). Nach anderen schreitet die Altersatrophie des Knochens bereits von Jugend an fast linear fort (47, 92). Bei der Altersatrophie des Knochens kommt es neben einer "Verringerung des Verhältnisses der eigentlichen Knochenmasse zum Gesamtvolumen des Knochens" (47, 92) und einer Atrophie der einzelnen Bälkchen, die zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit führt (138), zu einer Dichtezunahme, Elastizitätsverlust, Sklerosierung und Wasserverlust des Knochens (17). Über altersabhängige Verminderung der Osteozyten gehen die Angaben auseinander (52, 134, dagegen 17, 18). Zahlreiche Autoren beobachteten bei Altersosteoporosen eine Steigerung der Osteoklastenaktivität (34, 63, 94, 108, 119). Neuere Untersuchungen sprechen für eine verminderte Aktivität der Osteoblasten bei gleichbleibender Osteoklastentätigkeit (40, 44, 64, 121), bzw. für eine Verminderung sowohl der Osteoklasten als auch der Osteoblasten (17, 31).

Zwischen Altersatrophie und Osteoporose soll ultramikroskopisch kaum ein Unterschied bestehen (88, 98). Auch lichtmikroskopisch wurden nur quantitative Unterschiede gefunden (17, 28, 121); die Biopsie erleichtert die Unterscheidung (13). Die durchschnittliche Osteoporoseschwelle in der Beckenkammbiopsie wird bei 19 Vol. % Spongiosa willkürlich angenommen (38, 40, 64, 84, 121). Daneben werden in der Biopsie Verminderung des Osteoids, entzündliche Stromazellreaktionen wie perikapilläre Plasmazellvermehrung, Histiozytose und Vermehrung von Mastzellen beobachtet (25, 40). Die

Osteoporose, die wie die anderen systemischen Osteopathien hauptsächlich im markhaltigen, spongiösen Knochen auftritt (31), unterscheidet sich von der Altersatrophie durch die Unfähigkeit, das Knochengerüst durch Verstärkung einzelner Bälkchen zu stabilisieren (109, 122).

4. Das Gefäßsystem des Knochenmarkes

Die Gefäßversorgung des Knochenmarkes dient nicht nur dem Stoffwechsel der Hämatopoiese, der Stromagewebe und der Knochenbälkchen, sondern auch der Ausschwemmung der reifen Blutzellen (43, 44, 141). Das Gefäßsystem besteht aus Arteriae perforantes, Markarterien, Arteriolen, arteriellen Kapillaren und Marksinus (32, 43, 44). Die Sinusendothelien, deren Oberfläche nach Weiss (143) zu 60 % aus Retikulumzellen gebildet wird, soll mehreren Autoren zufolge die Fähigkeit besitzen sich in Osteoblasten, Osteoklasten, Osteozyten und Megakaryozyten umwandeln zu können (19, 28, 31, 42, 43, 112, 130, 141).

Für funktionelle Beziehungen zwischen der Mikrozirkulation einerseits, Mark- und Knochengeweben andererseits sprechen folgende Lagebeziehungen: Die Granulozytopoiese findet sich in der Nähe der Arterien und Arteriolen, die Granulozytopoiese und Plasmazellen nahe den arteriellen Kapillaren, die Erythrozytopoiese, die Megakaryozytopoiese und Gewebsmastzellen nahe den Marksinus, Osteoblasten und Osteoklasten nahe den Bälkchensinus (14, 16, 43). Die Effektivität der Blutbildung ist dabei an ein intaktes Markgewebe mit der entsprechenden Mikrozirkulation gebunden (90, 142). Für die Mengen der einzelnen Gefäßquerschnitte pro 100 mm² Schnittfläche werden folgende Normalwerte angegeben: Arterien 6, Arteriolen 29, arterielle Kapillaren 312 und Sinus 2787 (43).

Das Gefäßsystem zeigt normalerweise bereits mit fortschreitendem Alter quantitative und qualitative Veränderungen: Die Anzahl sämtlicher Gefäßabschnitte nimmt im Alter ab, ausgenommen die arteriellen Kapillaren, die zunehmen (18).

Neben Arteriosklerose zeigt sich an Arterien und Arteriolen eine Abnahme der Zahl und eine Zunahme der Größe der Muskelzellen, sowie eine interstitielle und adventitielle Fibrosklerose (18, 43). Außerdem kommen kleine Arterienthrombosen (18) und Durchblutungsstörungen im Kapillarbereich vor (17).

Bei Knochenmarkatrophie findet sich eine Verminderung der Marksinus (43, 44). Zur Zahl der Arteriolen und arteriellen Kapillaren finden sich unterschiedliche Angaben (32, 44). Fischer und Fohlmeister konnten eine Verminderung des Gefäßsystems bei chronischen Krankheitsverläufen feststellen; bei akuten Verläufen beobachteten sie zumeist einen Erhalt der Markarchitektur und der Mikrozirkulation (56). An quantitativen Veränderungen wurden neben Arteriosklerose und Nekrosen von Arteriolen, arteriellen Kapillaren und Sinus (25, 43), auch Entzündungsreaktionen, insbesondere bei arteriellen und venösen Kapillaren nachgewiesen (23). Fischer und Fohlmeister fanden bei akuten Krankheitsverläufen eine Erweiterung der Marksinus und eventuell eine nekrobiotische Endothelschädigung derselben (56). Weiss erklärt die Dilatation der Sinus damit, daß die Endothelzellverbindungen der Sinus, in deren Nähe während der physiologischen Zellausschleusung Lücken bestehen, verlängert werden und die Endothelzellen auseinandergleiten (143). Dadurch kommt es zu einem Einreißen des Endothels, wodurch Löcher entstehen und Blutbestandteile austreten (143). Diese Veränderungen sollen dort am größten sein, wo die Blutzellausschleusung am größten ist (143). Es gibt auch Hinweise auf pathogenetische Zusammenhänge zwischen Gefäßveränderungen und Markatrophie (23, 90, 118), die nicht unbestritten sind (129).

Burkhardt beobachtet bei der Markatrophie und bei der Osteoporose ähnliche Gefäßveränderungen (24). Bei der Osteoporose kommt es zur Verminderung des Gefäßsystems, wobei das Endstromgebiet, also die arteriellen Kapillaren (31, 41, 44) und insbesondere die Sinus (40, 41, 44) am stärksten betroffen sind. Nach Demmler e.a. sind auch die Arterien vermindert

(41). Hinsichtlich der qualitativen Gefäßveränderungen wurden degenerativ-entzündliche Alterationen beschrieben (18). Wie bei der Markatrophie wurden auch für die Osteoporose Überlegungen über pathogenetische Zusammenhänge mit Gefäßveränderungen angestellt (28, 40, 41).

5. Zusammenhänge zwischen Knochenmarkatrophie und Osteoporose

Wie zuvor gezeigt, wurden bei der Osteoporose und bei Knochenmarkatrophie ähnliche Veränderungen des Gefäßsystems beobachtet. Auf Beziehungen zwischen Mikrozirkulation, Knochenstruktur und Myelopoiese haben bereits Rindfleisch, Pommer und Röhlich hingewiesen (110, 113, 114). Aufgrund dieser Beziehungen wurde von Gänsslen und Markoff der Begriff der myelogenen Osteopathie geprägt (65, 101). Auch neuere Untersuchungen weisen auf die Beziehungen von Mark, Knochen und Gefäßsystem hin (17, 20, 31, 32, 41, 44, 92, 133), wobei von einigen Autoren die entzündlichen und degenerativen Veränderungen des Gefäßsystems als Ursache des Schwundes von Mark- und Knochengewebe angenommen werden (20, 31, 133). Es konnten nämlich bei Gefäßerkrankungen häufig sowohl eine Osteoporose als auch eine Markatrophie nachgewiesen werden (6, 31). Grundlage aller Beobachtungen und Aussagen sind die anatomischen Beziehungen zwischen Knochen, Mark und Gefäßsystem, das beide Organsysteme ver- und entsorgt (17, 31, 43, 132).

Es bestehen Hinweise darauf, daß sowohl bei Markatrophie häufig Osteoporose als auch bei Osteoporose Markatrophie auftritt (17, 23, 24, 28, 29, 31, 32, 41, 43). Markveränderungen ziehen den Knochen eher in Mitleidenschaft als Knochenveränderungen das Mark (28); bei Männern mit Osteoporose tritt häufiger eine Knochenmarkatrophie auf als bei Frauen (24). Bei partieller bzw. totaler Markatrophie war in 72 % bzw. 66 % der Fälle auch eine Osteopenie vorhanden und umgekehrt bei idiopathischer Osteoporose in 41 % der Fälle eine Markatrophie. Das histologische Bild der Osteopenie war dabei nicht von dem der idiopathischen Osteoporose zu unterscheiden (28).

Zusammenfassung

Als Markatrophie wird der Schwund des myeloischen Parenchyms in seiner Gesamtheit bezeichnet. Die physiologische altersbedingte Atrophie läßt sich nur durch den Ausprägungsgrad von der pathologischen unterscheiden. Zum Nachweis ist die Biopsieentnahme aus dem Beckenkamm gut geeignet.

Die Aplastische Anämie ist das klinische Korrelat vieler Formen von pathologischer Markatrophie. Sie wird durch das Vorliegen einer Panzytopenie und einer Markatrophie ohne neoplastische Markinfiltration definiert. Zur Beurteilung der Prognose werden klinische Parameter, die meist keine eindeutige Aussage zulassen, und im zunehmenden Maße histologische Parameter und hier hauptsächlich Zeichen entzündlicher Markreaktionen herangezogen.

Osteopenie ist der histologische Befund des Knochenschwundes, der die Grundlage für das klinische Bild der Osteoporose darstellt. Die altersbedingte physiologische Osteopenie unterscheidet sich vom Bild der pathologischen Osteopenie vorallem quantitativ.

Bei beiden Krankheitsbildern werden qualitative wie auch quantitative Gefäßveränderungen beschrieben, insbesondere eine Reduktion der venösen Gefäßabschnitte im Endstromgebiet.

Da außerdem häufig beim Vorliegen einer Markatrophie das Auftreten von Osteopenie und umgekehrt beobachtet wurde, werden pathogenetische Zusammenhänge zwischen Markatrophie, Osteopenie und Gefäßveränderungen diskutiert.

C. Patientengut und Methodik

Aus dem Material der Abteilungen für klinische Knochenmarktsdiagnostik und Hämatomorphologie wurden alle Fälle herausgesucht, in deren Beckenkammbiopsie in den Jahren von 1962 und 1982 die Diagnose Markatrophie gestellt worden war. Ausgeschieden wurden diejenigen Fälle, welche unvollständige klinische Angaben und Biopsieflächen unter 40 mm² aufwiesen, oder nur geringgradige Markatrophie im Schnittpräparat bzw. Tumoren, Hämoblastosen und Osteopathien außer Osteoporosé als Diagnosen.

Es ergab sich insgesamt eine Patientenzahl von 376. Davon waren 19 zweimal, fünf dreimal und ein Patient sechsmal myelotomiert worden, also konnten insgesamt 25 Patienten in die Verlaufsbeobachtung einbezogen werden. Insgesamt wurden 410 Präparate qualitativ und quantitativ ausgewertet.

Von den 376 Patienten waren 219 weiblich und 157 männlich. Das Alter der Erkrankten betrug zwischen zwei und neunzig, das Durchschnittsalter der Frauen 54,7 Jahre, der Männer 48,3 Jahre und der Gesamtheit 52,8 Jahre.

1. Histologische Präparation

Die ausgewählten Präparate waren in der Mehrzahl mittels der Methode nach Burkhardt (15), ein geringer Teil mit der Stanzbiopsie nach Jamshidi gewonnen worden. Die nach unentkalkter Einbettung in Methacrylat hergestellten (6), 3 µ dicken (6) Schnittpräparate wurden in den Färbungen Gallaminblau-Giemsa, Gomori-Versilberung, Ladewig, Turnbullblau und PAS-Hotchkiss (19) ausgewertet.

2. Auswertung klinischer Daten

Anhand der Untersuchungsbögen, die für jedes Präparat separat zum Myelotomiezeitpunkt erstellt worden waren, und

anhand von angeforderten Arztbriefen zur Vervollständigung der Daten, insbesondere der klinischen Diagnosen, wurden die folgenden klinischen und biochemischen Daten gesammelt und wie folgt klassifiziert:

Alter zum Zeitpunkt der Myelotomie

Geschlecht

Anamnese und Symptomatik der Patienten

Leitsymptom (dasjenige Symptom, das der Patient als Hauptbeschwerde zum Zeitpunkt der Biopsie aufwies) keine/ Anämie, starke Hautblässe/ Leukozytopenie, Infektanfälligkeit/ Thrombozytopenie, Blutungen/ Knochenschmerzen/ Spontanfraktur/ Gewichtsverlust, Inappetenz, Übelkeit/ Fieber
Bestehen der Symptome bis zur jeweiligen Myelotomie in Monaten. Toxische Einflüsse, denen der Patient ausgesetzt war:

keine/ Zytostatika/ Analgetika, Antirheumatika/ Antibiotika/ Tuberkulostatika/ Chloramphenicol/ Immunsuppressiva/ organische Lösungsmittel/ andere Noxen

Befunde

Leber: normal/vergrößert (sonographisch oder in MCL > 12 cm)

Milz: Exstirpation/normal/vergrößert (sonographisch oder tastbar)

Lymphknoten: normal/vergrößert

Hämatologische Daten

Hämoglobin

Hämoglobin pro Erythrozyt

Leukozyten

Thrombozyten

Reticulozyten

Differentialblutbild: normal/Blasten/Normoblasten/ Haarzellen/Plasmazellen/Gumprecht'sche Kernschatten

Biochemische Daten

Folgende biochemische Daten, außer der BKS, der Ei-

weißmenge und -elektrophorese, wurden nicht numerisch, sondern klassifiziert erfaßt, wobei die in Klammern angegebenen Normalwerte zugrunde gelegt wurden.

BKS der 1. Stunde

Bilirubin normal/erhöht (> 0,7 mg %)

Alkalische Phosphatase normal/erhöht (> 175 mg %)

Transaminasen: normal/erhöht (SGOT > 19 U/l oder SGPT > 23 U/l)

LDH: normal/erhöht (> 240 U/l)

FE: erniedrigt (< 80 mg %/normal/erhöht (> 120 mg %)

Kreatinin: normal/erhöht (> 1,2 mg %)

Calcium: erniedrigt (< 2,0 mmol/l)/normal/erhöht (< 2,6 mmol/l)

Phosphat: erniedrigt (< 0,9 mmol/l)/normal/erhöht (> 1,4 mmol/l)

Eiweiß

Elektrophorese: Albumin

alpha 1

alpha 2

beta

gamma

-Globulin

Radiologischer Knochenbefund: normal/Rö-Osteoporose (erhöhte Strahlentransparenz)/Rö-Fraktur/Rö-Osteolyse(n)/Rö-Osteosklerose

Sternalpunktion: normal/punktio-sicca/Fettmark, Hypozellularität/Neoplasie/reaktiv

Leitbefund (derjenige Befund, der die Indikation zur Myelotomie darstellte): keiner/ Blutbild, Differentialblutbild/ Sternalpunktat/ Knochenmarkshistologie/ Röntgen-Skelett/ Knochen-Scan/ BKS

Klinische Diagnose: Hauptdiagnose/Nebendiagnose

Therapie:

hämatologisch: keine/Transfusion/Corticosteroid-

therapie/Androgene/Immunsuppressiva/Anti-Thymocyten-Globulin/Knochenmarktransplantation/Transfusion und Corticosteroide und evtl. Androgene/Immunsuppressiva und Anti-Thymocyten-Globulin
osteologisch: keine/Calcium und Vitamin D/Fluorid/orthopädisch-operativ/Calcium und Vitamin D und Fluorid/Calcium und Vitamin D und Fluorid und orthopädisch-operativ

Dauer der Therapie in Monaten

Verlaufsbiopsien: Reihenfolge der Biopsien

Dauer von der ersten Biopsie
bis zur folgenden Biopsie in
Monaten

Überlebensstatistische Auswertung: Es wurden schriftliche Auskünfte zu folgenden Fragen eingeholt: Lebt der Patient?/Ist der Patient verstorben? und wann?

Die Zeit des Überlebens seit der ersten Myelotomie bis zum Stichtag (01. Juli 1983) wurde in Monaten erfaßt.

3. Auswertung histologischer Daten

Die folgenden Kriterien wurden semiquantitativ untersucht:

Qualität des Biopsiezylinders

Biopsiemethode

Hämatopoiese:

Erythrozytopoiese: Menge: normal/stark vermindert/erhöht/stark erhöht
Reife: nicht beurteilbar
(wegen Fehlens dieser Zellreihe)/normal/unreif/sehr unreif

Granulozytopoiese: Menge: wie Erythrozytopoiese
Reife:

Megakaryozytopoiese: Menge:
Reife: wie Erythrozytopoiese

Reaktion des Markes: keine Entzündung/granuloma-
töse Markreaktion/nekrotisierende MR/Gallertmark,
ödemreich/fibrosierende MR/plasmazellige MR/eosi-
nophile MR/mastzellige MR

Eosinophile Granulozyten: Menge: keine oder ver-
mindert/normal/erhöht/stark erhöht

Plasmazellen: Menge: vermindert/normal/erhöht/
stark erhöht

Russell-Körperchen: keine/vorhanden

Mastzellen: Menge: vermindert/normal/erhöht/stark
erhöht

Lymphozyten: keine/vier oder mehr Lymphzellinfil-
trate (LZI)/weniger als vier LZI/diffuse Infiltra-
tion/vier oder mehr LZI und diffuse Infiltration/
weniger als vier LZI und diffuse Infiltration

Makrophagen: Menge: vermindert/normal/erhöht

Phagozyten: keine/Lipomakrophagen/
Nukleophagozytose/anderes Material

Siderinspeicherung: keine oder ver-
mindert/normal/erhöht/stark erhöht
und Ringsideroblasten

Interstitium: normal/seröse Durchtränkung/gelati-
nöse Durchtränkung/fibrinoide Nekrose

Hämorrhagie: normal/erhöht/stark erhöht

Retikulinfasern: normal/feine Retikulumsklerose
(herdförmig)/Retikulumsklerose (ausgedehnt)

Arterien-, Arteriolenqualität: normal/entzündlich
verändert (Endothelverquellung, perivaskuläres
Ödem)/degenerativ verändert (subintimale Eiweiß-
ablagerung, Mediazersplitterung, hyaline Verquel-
lung, Adventitiafibrose)/Nekrose

Kapillaren-Qualität: normal/Endothelverquellung,
Plasmozytose/Nekrose/eosinophil-lymphzellige In-
filtrate

Sinus-Qualität: normal/Endotheldissoziation/Ektasie und Wandsklerose

Fettverteilung: diffus/herdförmig/endostal/diffus und herdförmig und endostal

Knochenbälkchen: normal/ filigranartig, gleichmäßig rarifiziert/ hypertrophierend rarifiziert/ Geflechtknochen

Knochenzellen: normal/Osteoblasten vermehrt/Osteoklasten vermehrt/Osteoblasten und Osteoklasten vermehrt

Übereinstimmung/Diskrepanz zwischen histologischer Haupt- und Nebendiagnose und der klinischen Diagnose

4. Morphometrische Auswertung

Hierbei wurden im ersten Arbeitsgang die Volumenanteile von spongiösem Knochen, Osteoid, Zellmark, Fettgewebe, Marksinus und Ödem in allen Präparaten bestimmt. Hierzu wurde das Punktzählverfahren von Hennig (82, 83) verwendet, das von der Flächenausdehnung eines Körpers im histologischen Schnitt auf dessen Volumen zu schließen erlaubt. Zur Zählung wurde ein Okular der Firma Zeiss benützt, welches ein quadratisches Netz von 25 Schnittpunkten enthält. Je nach Größe des Präparates wurden bis zu 300 Schnittpunkte bei einer 200-fachen Endvergrößerung ausgezählt. Die ermittelte Punktezahl wurde sodann in anteilige Volumenprozent der oben angegebenen Strukturen umgerechnet.

Bedingung für ein repräsentatives, morphometrisches Arbeiten war zum einen die Artefaktfreiheit, zum anderen eine genügend große Fläche der Präparate, die durch die oben genannte Vorauswahl der histologischen Schnitte gegeben war. Im zweiten Arbeitsgang wurden aus dem Patientengut mit totaler oder subtotaler Markatrophie 50 Biopsien von Patienten mit Aplastischer Anämie und 50 Biopsien von Patienten ohne Aplastische Anämie ausgewählt. In beiden Gruppen wurde auf ein glei-

ches Zahlenverhältnis von weiblichen und männlichen Patienten geachtet. Bestimmt wurde in diesen vier Gruppen die Anzahl der Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Sinus und endostalen Sinus pro 100 mm² Schnittfläche pro Biopsie. Das Auszählen erfolgte in 10 Gesichtsfeldern bei 100-facher Endvergrößerung. Mittels eines Multiplikators wurden die gezählten Mengen auf 100 mm² Markoberfläche bezogen. Dieser Faktor läßt sich für das bei der Morphometrie verwendete Zeiss-Mikroskop folgendermaßen errechnen:

Der Durchmesser eines Gesichtsfeldes bei vorgegebener Vergrößerung beträgt (ermittelt mit einer Zeiss-Meßlatte):

$$d_1 = 0,69 \text{ mm}$$

Daraus ergibt sich die Fläche eines Gesichtsfeldes nach der Formel:

$$F_1 = \left(\frac{d_1}{2}\right)^2 \cdot \pi = (0,345 \text{ mm})^2 \cdot \pi = 0,374 \text{ mm}^2$$

Zehn Gesichtsfelder haben somit eine Gesamtfläche von 3,74 mm², und ergo beträgt der Faktor, um die Zählung auf 100 mm² Biopsieoberfläche beziehen zu können

$$z = \frac{100 \text{ mm}^2}{3,74 \text{ mm}^2} = 26,7$$

Aus Gründen der Genauigkeit, Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit mit Werten aus anderen Dissertationen wurde bei der Bestimmung, wie auch im ersten Arbeitsgang geschehen, auf ein Verfahren zurückgegriffen, das bereits öfters bei Arbeiten des Institutes Anwendung fand. Für die semiquantitative Auswertung wurden nach Einarbeitung unter Kontrolle eines ausgebildeten Mitarbeiters die hier ermittelten Erfahrungswerte (19) herangezogen.

5. Datenverarbeitung

Für jedes Schnittpräparat wurde ein eigens für diese Ar-

beit erstellter Datenerfassungsbogen angelegt, in welchen sämtliche klinische (Lochkarte 1) und histologische (Lochkarte 2) Auswertungsdaten verschlüsselt eingetragen wurden. Um eine computergerechte Verarbeitung zu ermöglichen, mußten diese Daten nach Prüfung auf ein Magnetband übertragen werden. Die Auswertung erfolgte am Großrechner (Siemens 7561/8MB/BS2000) der GSF (Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH) mit dem SAVOD-Auswertungsprogramm für medizinische Massendaten. Ermittelt wurden dabei Kontingenztafeln, Histogramme, Mittelwerte, Standardabweichungen, Spannweiten und Häufigkeitsverteilungen. Zur Signifikanzprüfung konnten bei diesem Programm der t-Test und der Chi-Quadrat-Test herangezogen werden (104, 117). Dabei wurde für sämtliche statistischen Tests ein Signifikanzniveau p von 0,05 angesetzt.

Der Korrelation r wurden folgende Bewertungsgrenzen zugrunde gelegt:

- r positiv: direkt proportionale Korrelation
- r negativ: indirekt proportionale Korrelation
- $r > 0,3$: mäßige Korrelation
- $r > 0,5$: gute Korrelation

Die Überlebensstatistischen und speziellen Zusatzauswertungen übernahm Herr Dr. Kettner mit dem BMDP-Programm. Hier wurden bei der statistischen Überprüfung der Breslow- und der Mantel-Cox-Test für die Überlebensstatistik (104, 117), sowie der t- und der Chi-Quadrat-Test (104, 117) für die anderweitige Auswertung angewandt. Als Signifikanzniveau wurde für alle durchgeführten Tests ein p von 0,05 angesetzt.

D. Ergebnisse

1. Vergleichende Untersuchungen bei Einteilung der Markatrophy in vier Untergruppen

Zur statistischen Auswertung wurden von sämtlichen Biopsien die Einzelbiopsien und von den Mehrfachuntersuchungen nur die Erstbiopsien herangezogen. Daraus ergab sich eine Gesamtfallzahl von 374.

1.1 Definition der Untergruppen

Aus diesem Kontingent erfolgte eine weitere Unterteilung in vier Gruppen, ausgehend vom gezählten Zellmark in Vol. %:

Gruppe 1: 0-3 Vol. % Zellmark entsprechend einer totalen Markatrophy (mittlerer Zellgehalt: 1,66 Vol. %)

Gruppe 2: 4-10 Vol. % Zellmark entsprechend einer subtotalen Markatrophy (mittlerer Zellgehalt: 6,71 Vol. %)

Gruppe 3: 11-20 Vol. % Zellmark entsprechend einer partiellen Markatrophy I (mittlerer Zellgehalt: 15,76 Vol. %)

Gruppe 4: mehr als 20 Vol. % Zellmark entsprechend einer partiellen Markatrophy II (mittlerer Zellgehalt: 26,30 Vol. %)

Für die einzelnen Gruppen ergaben sich folgende Fallzahlen:

- totale Markatrophy: 73 Fälle
- subtotale Markatrophy: 113 Fälle
- partielle Markatrophy I: 87 Fälle
- partielle Markatrophy II: 101 Fälle

Diese vier Untergruppen wurden hinsichtlich verschiedener histologischer und klinischer Parameter miteinander statistisch verglichen.

1.2 Vergleich histologischer Ergebnisse

1.2.1 Semiquantitative Ergebnisse

Reife der Erythrozytopoiese

Grad der Reife der Erythrozytopoiese	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
nicht beurteilbar	32,9 %	1,8 %	0,0 %	0,0 %
normal	17,8 %	23,9 %	36,8 %	44,6 %
unreif	30,1 %	60,2 %	59,8 %	54,5 %
sehr unreif	19,2 %	14,2 %	3,4 %	1,0 %

Tab. 1: Reife der Erythrozytopoiese und Markatrophie

Die Tabelle zeigt, daß bei der totalen Markatrophie in vielen Fällen (32,9 %), bei der subtotalen nur in wenigen Fällen (1,8 %) die Erythrozytopoiese so stark geschwunden war, daß die Reife nicht mehr beurteilt werden konnte. Die Auswertung belegt weiterhin, daß die Zahl der Fälle mit sehr unreifer Erythrozytopoiese in der Gruppe der totalen Markatrophie am höchsten war (19,2 %) und mit dem Grad der Markatrophie abnahm. Die Zahl der Normalfälle nahm also mit abnehmendem Atrophiegrad zu. Der Unterschied war im statistischen Test bei einem χ^2 -Wert von 131,59 und einem p von 0,000 signifikant.

Menge der Erythrozytopoiese

Menge der Erythrozytopoiese	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
normal	0,0 %	1,8 %	1,1 %	11,9 %
sehr erniedrigt	76,7 %	37,2 %	4,6 %	4,0 %
erniedrigt	23,3 %	61,1 %	94,3 %	84,2 %
erhöht	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 2: Menge der Erythrozytopoiese und Markatrophie

Die Tabelle belegt, daß bei totaler Markatrophie die Menge der Erythrozytopoiese nie normal und verglichen mit den anderen Gruppen am häufigsten (76,7 %) stark erniedrigt war. Selbst bei den leichtesten Fällen der Markatrophie war die Erythrozytopoiesemenge relativ sehr selten (11,9 %) normal. Erhöhte Werte ergaben sich für keine der Markatrophiegruppen. Ein signifikanter Unterschied konnte mit dem χ^2 -Test nicht nachgewiesen werden.

Reife der Granulozytopoiese

Grad der Reife	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
nicht beurteilbar	38,4 %	3,5 %	1,1 %	0,0 %
normal	12,3 %	30,1 %	49,4 %	64,4 %
unreif	28,8 %	52,2 %	46,0 %	35,6 %
sehr unreif	20,5 %	14,2 %	3,4 %	0,0 %

Tab. 3: Reife der Granulozytopoiese und Markatrophie

Wie Tabelle 3 zeigt, war die Granulozytopoiese in den Gruppen teilweise so stark geschwunden, daß sie nicht mehr zu beurteilen war. Eine normale Ausreifung der Granulozytopoiese fand sich in der Gruppe der totalen Markatrophie lediglich in 12,3 % der Fälle, in den anderen Gruppen mit abnehmendem Grad der Markatrophie immer häufiger und bei der leichten partiellen Markatrophie in 64,4 % der Fälle. Die Beurteilung "unreif" wurde in der Gruppe der subtotalen Markatrophie am häufigsten getroffen (52,2 %), die Beurteilung "sehr unreif" in der Gruppe der totalen Markatrophie (20,5 %). Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich der Ausreifung der Granulozytopoiese ergab sich bei einem χ^2 -Wert von 156,94 und einem p von 0,000.

Menge der Granulozytopoiese

Menge der Granulozytopoiese	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
normal	0,0 %	0,0 %	3,4 %	5,9 %
sehr erniedrigt	86,3 %	58,4 %	16,1 %	6,9 %
erniedrigt	13,7 %	41,6 %	80,5 %	87,1 %
erhöht	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
sehr erhöht	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 4: Menge der Granulozytopoiese und Markatrophie

Aus Tabelle 4 geht hervor, daß die Menge der Granulozytopoiese bei totaler und subtotaler Markatrophie in keinem der Fälle normal und auch bei den partiellen Markatrophien lediglich in bis zu 5,9 % der Fälle normal war. Stark erniedrigte Granulozytopoiesemengen ergaben sich bei der totalen Markatrophie am häufigsten (86,3 %), jedoch bei geringer partieller Markatrophie auch noch in 6,9 % der Fälle. Bei der einfachen Erniedrigung der Granulozytopoiese verhielt es sich genau umgekehrt wie bei der starken Erniedrigung. Diese fand sich nämlich am häufigsten in der Gruppe der leichten Markatrophie (87,1 %) und am seltensten in der Gruppe der totalen Markatrophie (13,7 %). Eine Erhöhung der Granulozytopoiesemenge war in keiner der Gruppen festzustellen. Es war jedoch statistisch kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Reife der Megakaryozytopoiese

Grad der Reife der Megakaryozytopoiese	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
nicht beurteilbar	58,9 %	29,2 %	5,7 %	1,0 %
normal	15,1 %	38,9 %	64,4 %	76,2 %
unreif	19,2 %	26,5 %	26,4 %	22,8 %
sehr unreif	6,8 %	5,3 %	3,4 %	0,0 %

Tab. 5: Reife der Megakaryozytopoiese und Markatrophie

Die Zahl der Präparate, in denen die Reife der Megakaryozytopoiese wegen des zu starken Rückgangs dieser Zellreihe nicht beurteilt werden konnte, war in der Gruppe der totalen Markatrophie mit 58,9 % am höchsten, in der Gruppe der partiellen Markatrophie II mit 1,0 % am geringsten. Die Normalfälle bezüglich der Megakaryozytopoiesereife erhöhten sich kontinuierlich mit Abnahme des Markatrophiegrades von 15,1 % bei der totalen Markatrophie bis auf 76,2 % bei der partiellen Markatrophie II. Hinsichtlich der Beurteilung "unreif" und "sehr unreif" ergaben sich in den einzelnen Gruppen nur geringfügige Unterschiede zwischen den Untergruppen ließ sich nach Zusammenfassung der Kriterien "unreif" und "sehr unreif" bei einem χ^2 -Wert von 118,51 und einem p von 0,000 nachweisen.

Menge der Megakaryozytopoiese

Menge der Megakaryozytopoiese	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
normal	0,0 %	0,0 %	11,5 %	27,7 %
sehr erniedrigt	89,0 %	67,3 %	21,8 %	4,0 %
erniedrigt	11,0 %	32,7 %	66,7 %	68,3 %
erhöht	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
sehr erhöht	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 6: Menge der Megakaryozytopoiese und Markatrophie

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, war die Menge der Megakaryozytopoiese bei totaler und subtotaler Markatrophie bei keinem der Fälle, bei partieller Markatrophie I in 11,5 % und bei partieller Markatrophie II in 27,7 % der Fälle normal. Eine starke Erniedrigung der Menge fand sich am häufigsten in der Gruppe der totalen Markatrophie (89,0 %), eine einfache Erniedrigung am häufigsten in der Gruppe der partiellen Markatrophie II. Im statistischen Test war der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bei einem χ^2 -Wert von 186,92 und einem p von 0,000 signifikant.

Vorwiegende Veränderungen des Knochenmarkes

Markveränderungen	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
Markatrophie	75,3 %	67,3 %	71,3 %	75,2 %
granulomatöse Veränderungen	0,0 %	0,0 %	1,1 %	0,0 %
nekrotisierende Veränderungen	0,0 %	0,9 %	0,0 %	1,0 %
"Gallertmark"	23,3 %	30,1 %	19,5 %	16,8 %
Faservermehrung	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Vermehrung von Plasmazellen	0,0 %	0,0 %	0,0 %	3,0 %
Vermehrung von eosinophilen Granulozyten	0,0 %	0,0 %	8,0 %	3,0 %
Vermehrung von Gewebsmastzellen	1,4 %	1,8 %	0,0 %	1,0 %

Tab. 7: Vorwiegende Markveränderungen und Markatrophie

In allen Gruppen zeigten die meisten Fälle vorwiegend eine Markatrophie. Bei den Fällen mit subtotaler Markatrophie imponierte der histologische Befund eines Gallertmarks mit 30,1 % relativ häufig. Dieser Befund konnte mit abnehmender Häufigkeit in den Gruppen der totalen Markatrophie (23,3 %), der partiellen (19,5 %) und der leichten partiellen Markatrophie (16,8 %) erhoben werden. Eine vorherrschende Vermehrung von eosinophilen Granulozyten wurde in der Gruppe der partiellen Markatrophie I mit 8 % verglichen mit den Gruppen der partiellen Markatrophie II mit 3 % und der subtotalen und totalen Markatrophie mit jeweils 0 % am häufigsten beobachtet. Hinsichtlich anderer Markveränderungen zeigten sich zwischen den verschiedenen Gruppen nur geringfügige Unterschiede, wodurch sich auch im statistischen Test kein signifikanter Gruppenunterschied ergab.

Menge der eosinophilen Granulozyten

Menge der eosinophilen Granulozyten	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
erniedrigt	60,3 %	29,2 %	4,6 %	3,0 %
normal	35,6 %	53,1 %	63,2 %	61,4 %
erhöht	4,1 %	16,8 %	24,1 %	33,7 %
sehr erhöht	0,0 %	0,9 %	8,0 %	2,0 %

Tab. 8: Menge der eosinophilen Granulozyten und Markatro-
phie

Insgesamt läßt sich festhalten, daß die Menge der eosinophilen Granulozyten mit steigendem Atrophiegrad des Markes abfiel. Der Unterschied zwischen den Markatrophiegruppen stellte sich im statistischen Test bei einem χ^2 -Wert von 107,79 und einem p von 0,000 als signifikant heraus.

Menge der Plasmazellen

Menge der Plasmazellen	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
erniedrigt	11,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
normal	31,5 %	31,9 %	36,8 %	42,6 %
erhöht	54,8 %	65,5 %	62,1 %	55,4 %
sehr erhöht	2,7 %	2,7 %	1,1 %	2,0 %

Tab. 9: Menge der Plasmazellen und Markatro-
phie

Lediglich bei Fällen mit totaler Markatrophie waren erniedrigte Plasmazellenmengen zu verzeichnen. Selbst bei Zusammenfassung der Zeilen "erhöht" und "sehr erhöht" ergaben sich keine großen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen der Markatrophie, sodaß auch der χ^2 -Test nicht signifikant war. Im ganzen fiel jedoch die erhöhte Plasmazellenmenge in allen Markatrophiegruppen auf.

Vorkommen von Russell-Körperchen

Russell-Körperchen	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
keine vorhanden	87,7 %	74,3 %	69,0 %	55,4 %
vorhanden	12,3 %	25,7 %	31,0 %	44,6 %

Tab. 10: Russell-Körperchen und Markatrophie

Russell-Körperchen traten bei totaler Markatrophie, wie Tab. 10 zeigt, in 12,3 % der Fälle auf. Die Anzahl der Fälle mit Russell-Körperchen nahm über 25,7 % bei subtotaler und 31,0 % bei partieller Markatrophie auf 44,6 % bei leichter partieller Markatrophie zu. Somit verhielten sich die Russell-Körperchen reziprok zum Grad der Markatrophie, waren aber insgesamt in allen Gruppen abnorm häufig. Dieser Unterschied konnte im statistischen Test mit einem χ^2 -Wert von 22,29 und einem p von 0,000 als signifikant nachgewiesen werden.

Anzahl der Mastzellen

Anzahl der Mastzellen	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
erniedrigt	17,8 %	3,5 %	0,0 %	3,0 %
normal	27,4 %	47,8 %	62,1 %	66,3 %
erhöht	53,4 %	42,5 %	35,6 %	28,7 %
sehr erhöht	1,4 %	6,2 %	2,3 %	2,0 %

Tab. 11: Anzahl der Mastzellen und Markatrophie

Verglichen mit den anderen Gruppen, wies die Gruppe der totalen Markatrophie die meisten Fälle (17,8 %) mit erniedrigter Mastzellenanzahl auf, während diese bei der subtotalen und den partiellen Markatrophien mit 3,5 %, 0,0 % und 3,0 % keine relevanten Unterschiede zeigte. Allerdings enthielt die Gruppe "totale Markatrophie", nach Addition der Prozentzahlen der Zeilen "erhöht" und "sehr erhöht", auch die meisten Fälle (54,8 %) mit erhöhter Anzahl von Mastzellen. Die Zahl der Fälle mit einer solchen Erhöhung nahm mit dem Grad der Markatrophie ab (subtotale Markatrophie: 48,7 %; partielle Markatrophie I: 37,9 %; partielle Markatrophie II: 30,7 %). Im ganzen korrelierte die Mastzellvermehrung mit dem Grad der Markatrophie. Im statistischen Test ergab sich mit einem X^2 -Wert von 49,48 und einem p von 0,000 bzw. 0,001 (da zwei Erwartungswerte < 5 sind) ebenfalls ein signifikanter Unterschied.

Lymphzellinfiltration

Lymphzellinfiltration	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
keine Infiltration	68,5 %	54,9 %	67,8 %	74,3 %
ein bis drei Lymphzellherde	1,4 %	5,3 %	12,6 %	19,8 %
vier und mehr Lymphzellherde	0,0 %	1,8 %	0,0 %	1,0 %
diffuse Lymphzellinfiltration	27,4 %	35,4 %	14,9 %	4,0 %
diffuse LZI und ein bis drei LZH	2,7 %	1,8 %	3,4 %	1,0 %
diffuse LZI und vier und mehr LZH	0,0 %	0,9 %	1,1 %	0,0 %

Tab. 12: Lymphzellinfiltration und Markatrophie

Eine lymphzellige Infiltration war bei Markatrophie abnorm häufig. Es zeigte sich eine nicht signifikante Häufung von diffuser Lymphzellinfiltration bei den schwereren Markatrophiegraden, wohingegen herdförmige Infiltrate bei den geringeren Graden von Markatrophie häufiger waren.

Vermehrung von Makrophagen

Makrophagenmenge	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
erniedrigt	32,9 %	15,0 %	6,9 %	6,9 %
normal	37,0 %	35,4 %	46,0 %	56,4 %
erhöht	30,1 %	49,6 %	47,1 %	36,6 %

Tab. 13: Menge der Makrophagen und Markatrophie

Normale bis erhöhte Mengen von Makrophagen fanden sich bei allen Graden von Markatrophie. Eine Verminderung dieser Zellen korrelierte dagegen umgekehrt mit dem Grad der Markatrophie. Ein signifikanter Unterschied ließ sich mit einem χ^2 -Wert von 36,20 und einem p von 0,000 belegen.

Art der Phagozytose

Art der Phagozytose	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
keine Phagozytose	54,8 %	38,9 %	48,3 %	55,4 %
Lipomakrophagen	43,8 %	54,9 %	31,0 %	23,8 %
Nukleophagozytose	1,4 %	5,3 %	18,4 %	19,8 %
Phagozytose von anderem Material	0,0 %	0,9 %	2,3 %	1,0 %

Tab. 14: Art der Phagozytose und Markatrophie

In den Gruppen mit totaler und subtotaler Markatrophie fanden sich hauptsächlich Lipomakrophagen (43,8 % bzw. 54,9 %). Diese traten in den beiden Gruppen mit partieller Markatrophie mit 31,8 % 23,8 % weniger häufig auf. Umgekehrt verhielt es sich bei der Nukleophagozytose. Zur statistischen Überprüfung wurden die Zeilen "Nukleophagozytose" und "Phagozytose von anderem Material" zusammengefaßt, und es ergab sich zwischen den Gruppen bei einem χ^2 -Wert von 39,90 und einem p von 0,000 ein signifikanter Unterschied.

Siderinspeicherung

Siderinspei- cherung	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
keine oder ver- mindert	30,1 %	16,8 %	19,5 %	21,8 %
normal	41,1 %	40,7 %	36,8 %	42,6 %
erhöht	24,7 %	34,5 %	39,1 %	27,7 %
sehr erhöht	4,1 %	8,0 %	4,6 %	7,9 %
erhöht und Ring- sideroblasten	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 15: Siderinspeicherung und Markatrophie

Eine verminderte Siderinspeicherung fand sich bei totaler Markatrophie am häufigsten. Im ganzen aber war ein vermehrtes Siderinvorkommen übernormal häufig, wenn auch ohne Bezug zum Grad der Markatrophie.

Interstitielle Flüssigkeitsvermehrung

Interstitielle Flüssigkeitsver- mehrung	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
keine	12,3 %	8,0 %	20,9 %	24,8 %
serös-vermehrt	6,8 %	18,6 %	11,6 %	16,8 %
gelatinös-vermehrt	80,8 %	73,5 %	67,4 %	58,4 %

Tab. 16: Interstitielle Flüssigkeitsvermehrung und Markatrophie

Keine interstitielle Flüssigkeitsvermehrung fand sich am häufigsten bei den partiellen Markatrophien (20,7 % bzw. 24,8 %), wohingegen das Interstitium bei totaler in 12,3 % und bei subtotaler nur in 8,0 % der Fälle als normal zu bezeichnen war.

Im ganzen war eine interstitielle Flüssigkeitsvermehrung abnorm häufig. Signifikant waren die Gruppenunterschiede bei einem X^2 -Wert von 19,68 und einem p von 0,003.

Fasergehalt

Fasergehalt	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
normal	94,5 %	92,9 %	94,3 %	94,1 %
geringe Retikulum-Sklerose	5,5 %	7,1 %	4,6 %	5,0 %
deutliche Retikulum-Sklerose	0,0 %	0,0 %	1,1 %	1,0 %

Tab. 17: Fasergehalt und Markatrophie

Beziehungen zwischen Retikulum-Sklerose und Markatrophie konnten nicht nachgewiesen werden.

Fettgewebsverteilung

Fettgewebsverteilung	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
diffus	78,1 %	73,5 %	32,2 %	28,7 %
herdförmig	6,8 %	15,9 %	49,4 %	56,4 %
endostal	0,0 %	0,0 %	1,1 %	1,0 %
diffus + herdförmig + endostal	15,1 %	10,6 %	17,2 %	13,9 %

Tab. 18: Fettgewebsverteilung und Markatrophie

Die diffuse Verteilungsform von Fettgewebe fand sich häufiger bei höheren Graden, die herdförmige bei geringeren Graden von Markatrophie.

Trabekulärer Knochenbau

Trabekulärer Knochenbau	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
normal	34,2 %	23,9 %	16,1 %	13,9 %
filigranartig rarifiziert	17,8 %	15,9 %	21,8 %	27,7 %
inselartig rarifiziert	41,1 %	48,7 %	48,3 %	48,5 %
hypertrophierend rarifiziert	6,8 %	11,5 %	13,8 %	9,9 %
Geflechtknochen	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 19: Trabekulärer Knochenbau und Markatrophie

Normaler trabekulärer Knochen fand sich im ganzen selten, häufiger allerdings bei den schwereren als bei den leichteren Formen der Markatrophie. Abnorme Knochenumbildung wurde nicht beobachtet.

Anzahl der Knochenzellen

Anzahl der Knochenzellen	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
normal	65,8 %	55,8 %	51,7 %	55,4 %
Osteoblasten vermehrt	9,6 %	8,0 %	6,9 %	7,9 %
Osteoklasten vermehrt	6,8 %	11,5 %	10,3 %	8,9 %
Osteoblasten und -klasten vermehrt	17,8 %	24,8 %	31,0 %	27,7 %

Tab. 20: Anzahl der Knochenzellen und Markatrophie

Die Tabelle zeigt, daß in 34,2 % bis 48,3 % der Fälle die Menge der knochenumbauenden Zellen erhöht waren. Bei totaler Markatrophie war diese Tendenz am geringsten (statistisch nicht signifikant).

Veränderungen der Arterien und Arteriolen

Veränderungen der Arterien und Arteriolen	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
normal	30,1 %	48,7 %	42,5 %	37,6 %
entzündlich verändert	46,6 %	25,7 %	33,3 %	47,5 %
degenerativ verändert	21,9 %	24,8 %	23,0 %	14,9 %
Nekrose	1,4 %	0,9 %	1,1 %	0,0 %

Tab. 21: Veränderungen der Arterien und Arteriolen und Markatrophie

In allen Gruppen fanden sich abnorm häufig entzündliche und degenerative Veränderungen an Arterien und Arteriolen. Nach Zusammenfassung der Kriterien "degenerativ verändert" und "Nekrose" ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Markatrophiegruppen bei einem χ^2 -Wert von 16,31 und einem p von 0,012.

Veränderungen der arteriellen Kapillaren

Veränderungen der arteriellen Kapillaren	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
normal	28,8 %	26,5 %	29,9 %	31,7 %
Endothelverquellung, Plasmozytose	67,1 %	70,8 %	64,4 %	67,3 %
Nekrose	2,7 %	2,7 %	5,7 %	1,0 %
eosinophil, lymphozytäre Infiltration	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 22: Veränderungen der arteriellen Kapillaren und Markatrophie

Auch die arteriellen Kapillaren zeigten häufig Veränderungen, allerdings in keiner Korrelation zum Grad der Markatrophie.

Veränderungen der venösen Kapillaren (Sinus) und extrakapilläres Auftreten von Erythrozyten

Veränderungen der Sinus	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
normal	23,3 %	12,4 %	14,9 %	19,8 %
Endotheldissoziation	52,1 %	77,9 %	75,9 %	69,3 %
Ektasie und Wandsklerose	24,7 %	9,7 %	9,2 %	10,9 %

Tab. 23: Veränderungen der Sinus und Markatrophie

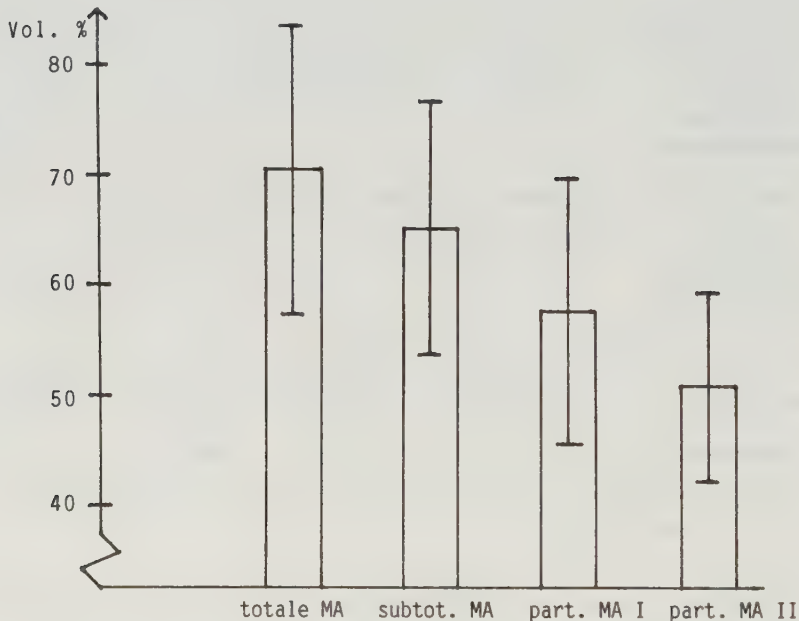
Extrakapilläres Auftreten von Erythrozyten	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
normal	41,1 %	15,9 %	18,4 %	23,8 %
vermehrt	49,3 %	74,3 %	69,0 %	74,3 %
stark vermehrt	9,6 %	9,7 %	12,6 %	2,0 %

Tab. 24: Extrakapilläres Auftreten von Erythrozyten und Markatrophie

Die Marksinus waren in den Gruppen nur in 12,4 % bis 23,3 % der Fälle normal. Bei totaler Markatrophie waren Veränderungen eher seltener und mehr vom Typ der Ektasie und Sklerose; bei den geringeren Graden von Markatrophie handelte es sich dagegen meistens um eine Dissoziation des Endothelzusammenhangs. Diesen Kapillarverhältnissen entspricht die Häufigkeit des vermehrten extrakapillären Auftretens von Erythrozyten, wobei ein reziprokes Verhältnis zum Grad der Markatrophie bestand. Sowohl für die Veränderungen der venösen Kapillaren ($X^2 = 18,55$; $p = 0,05$), als auch für das extrakapilläre Auftreten von Erythrozyten ($X^2 = 25,59$; $p = 0,000$) konnte der Unterschied zwischen den Markatrophiegruppen nachgewiesen werden.

1.2.2 Quantitative Ergebnisse

Fettvolumen



Minimum	12,0	14,0	16,0	31,0
Maximum	90,0	88,0	76,0	67,0
Mittelwert	70,548	64,965	57,471	50,772
Standardabweichung	13,318	11,489	12,204	8,546
Signifikanz:				

Abb. 1: Fettvolumen und Markatrophie

Der Gehalt an Fett nahm (vgl. Abb. 1) mit dem Grad der Markatrophie zu, da das Zellmark bei der Atrophie größtenteils durch Fettmark ersetzt wurde. Die Unterschiede erwiesen sich zwischen allen Gruppen bei einem Signifikanzniveau von 0,05 als signifikant.

Oedemvolumen

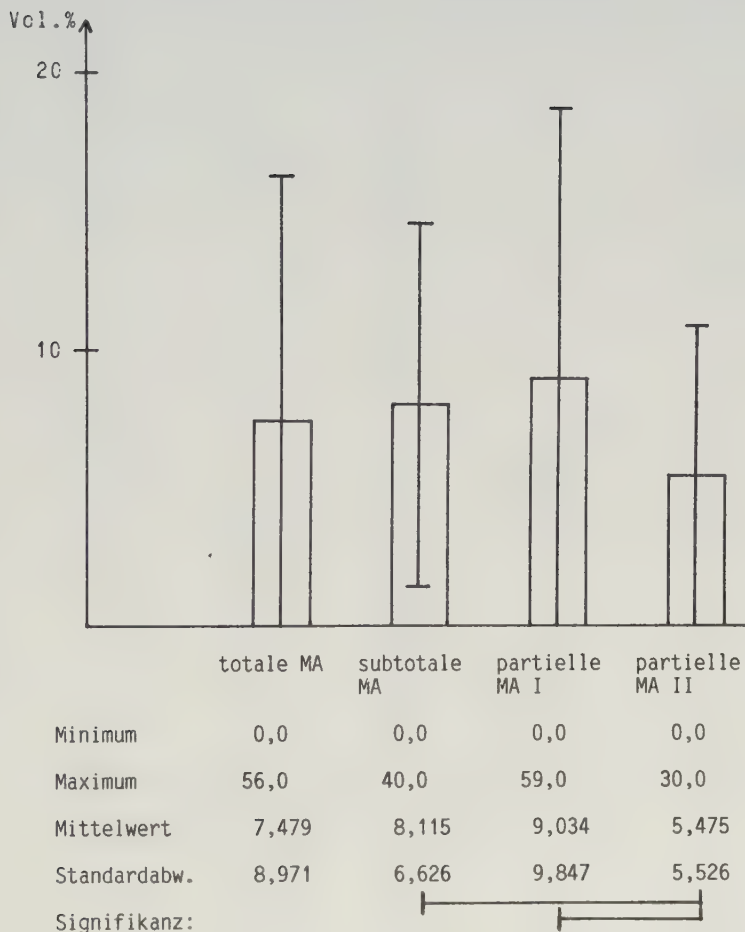
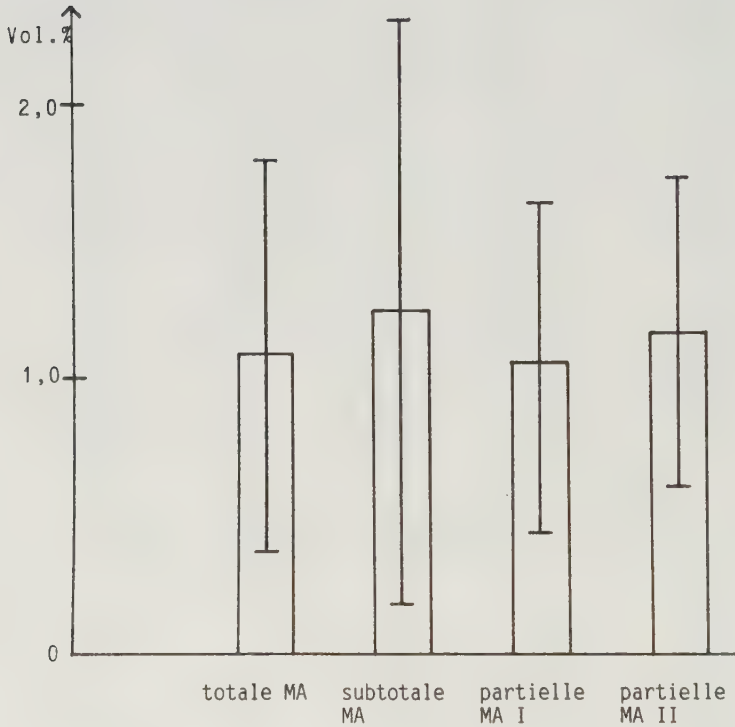


Abb. 2: Oedemvolumen und Markatrophie

Der Oedemgehalt der einzelnen Gruppen variierte nur geringfügig. Er war in der Gruppe mit leichter partieller Markatrophie mit einem Durchschnittswert von 5,475 Vol. % am geringsten. Im t-Test ergaben sich bei einem Signifikanzniveau p von 0,05 signifikante Unterschiede zwischen subtotaler und

leichter partieller Markatrophie (MA II) und zwischen partieller (MA I) und leichter partieller Markatrophie (MA II).

Osteoidvolumen



	totale MA	subtotale MA	partielle MA I	partielle MA II
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	3,0	7,0	2,0	3,0
Mittelwert	1,096	1,248	1,138	1,168
Standardabw.	0,710	1,065	0,594	0,567
Signifikanz:	Keine			

Abb. 3: Osteoidvolumen und Markatrophie

Im Vergleich zur Norm waren die Osteoidvolumina in allen Gruppen vermindert. Jedoch zeigten sich zwischen den Gruppen nur geringfügige Unterschiede, wodurch auch der statistische Test keine Signifikanz erkennen ließ.

Spongiosavolumen

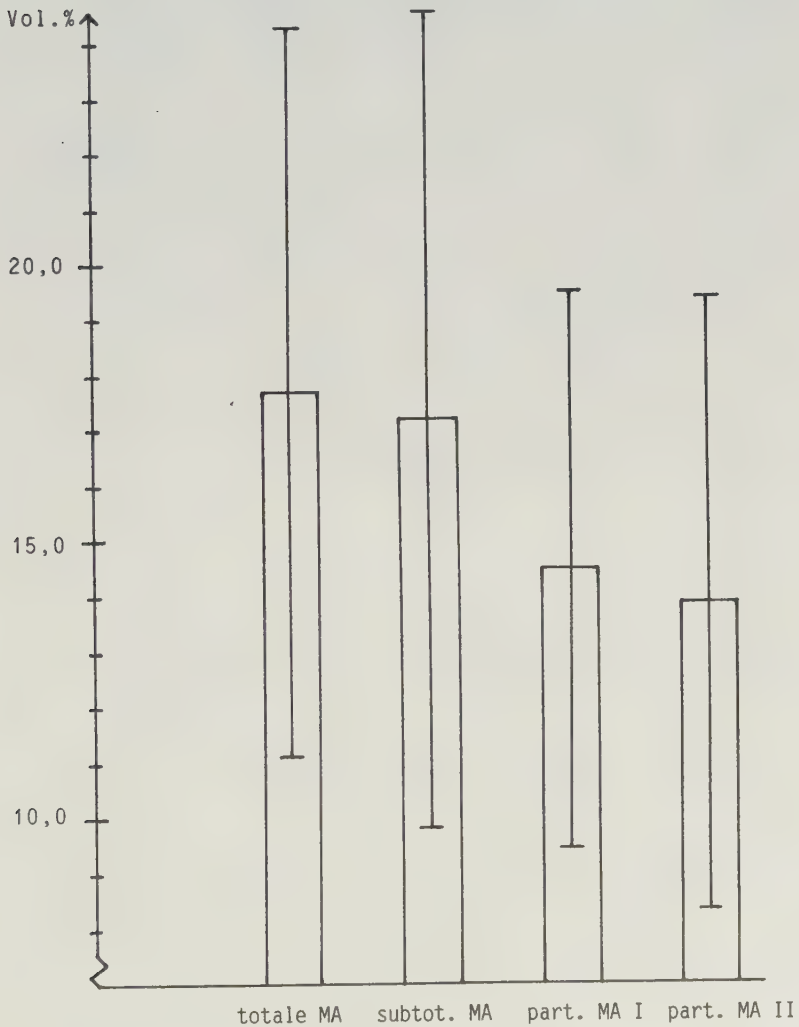


Abb. 4: Spongiosavolumen und Markatrophy

	totale MA	subtot. MA	part. MA I	part. MA II
Minimum	7,0	2,0	6,0	5,0
Maximum	40,0	37,0	28,0	34,0
Mittelwert	17,726	17,274	14,460	13,881
Standardabw.	6,619	7,406	5,069	5,559
Signifikanz:				

zu Abb. 4: Spongiosavolumen und Markatrophie

Wie Abb. 4 zeigt, lagen die Gruppen mit totaler und subtotaler Markatrophie hinsichtlich ihrer Spongiosamittelwerte (17,726 Vol. % und 17,274 Vol. %) relativ nahe beieinander und die beiden Gruppen mit partieller Markatrophie ebenfalls (14,460 Vol. % und 13,881 Vol. %). Verglichen mit der Norm lagen die Spongiosavolumina in allen Gruppen niedriger. Im t-Test waren die Unterschiede zwischen den totalen und subtotalen Gruppen einerseits und den partiellen Markatrophiegruppen I und II andererseits bei einem Signifikanzniveau p von 0,05 signifikant.

Endostales Sinusvolumen

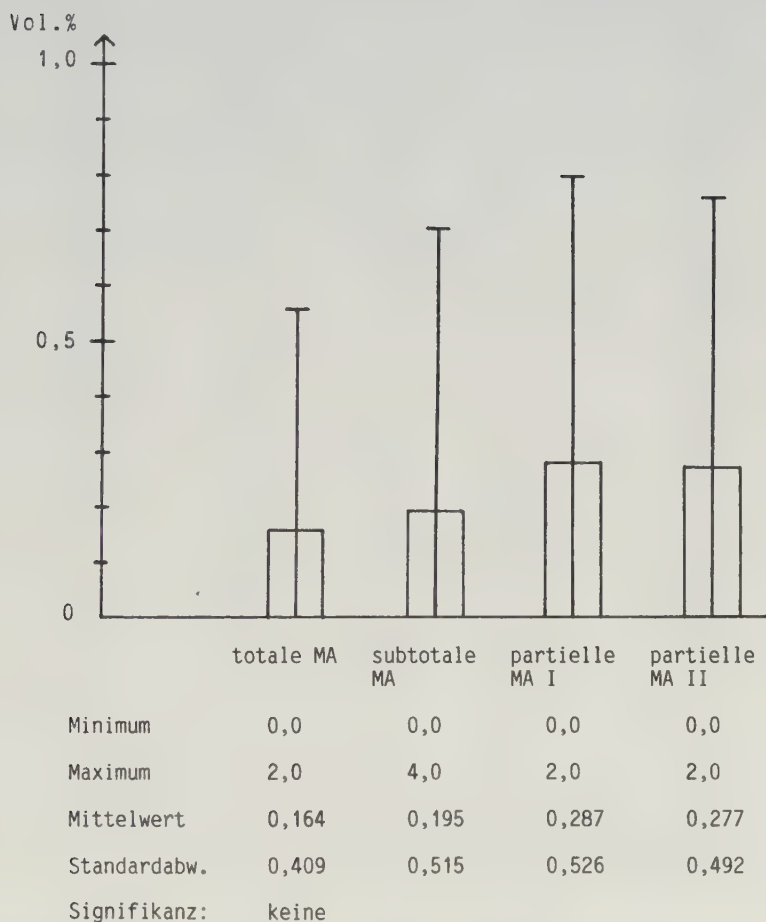
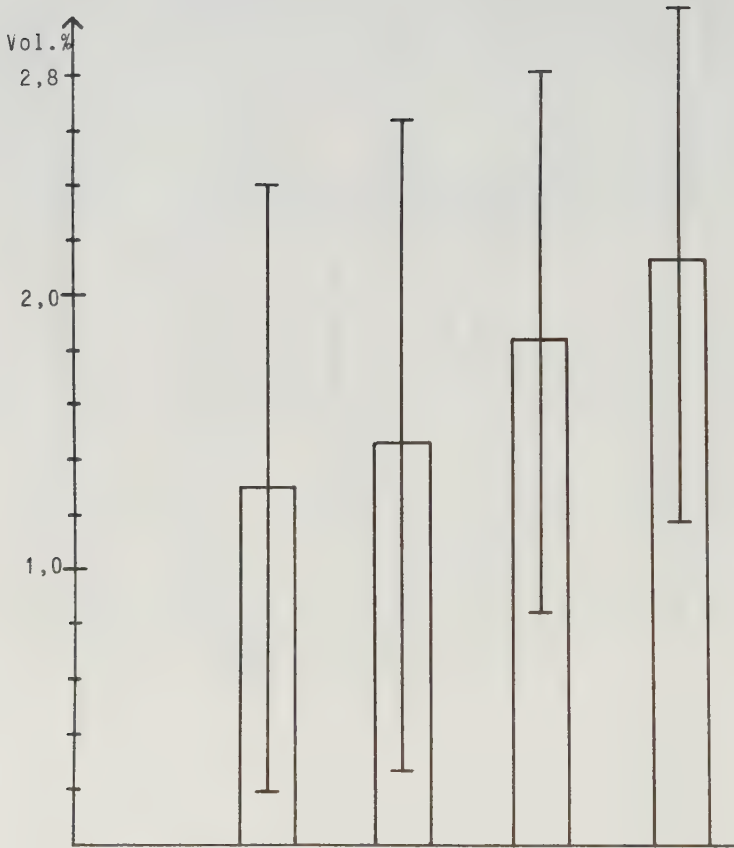


Abb. 5: Endostales Sinusvolumen und Markatrophie

Die Volumina der endostalen Sinus unterschieden sich in den einzelnen Gruppen nicht signifikant. Im Vergleich zur Norm ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede.

Marksinusvolumen



	totale MA	subtotale MA	partielle MA I	partielle MA II
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	6,0	9,0	6,0	6,0
Mittelwert	1,301	1,469	1,839	2,129
Standardabw.	1,114	1,181	0,975	0,945
Signifikanz:				

Abb. 6: Marksinusvolumen und Markatrophy

Das Volumen der Marksinus korrelierte reziprok mit dem Grad der Markatrophie. Insgesamt waren die Marksinusvolumina aller Gruppen im Vergleich zur Norm vermindert. Bei statistischer Auswertung mit dem t-Test ergaben sich bei einem Signifikanzniveau p von 0,05 zwischen allen Untergruppen signifikante Unterschiede, außer zwischen der totalen und subtotalen Markatrophie.

1.3 Markatrophie und klinische Daten

Alter

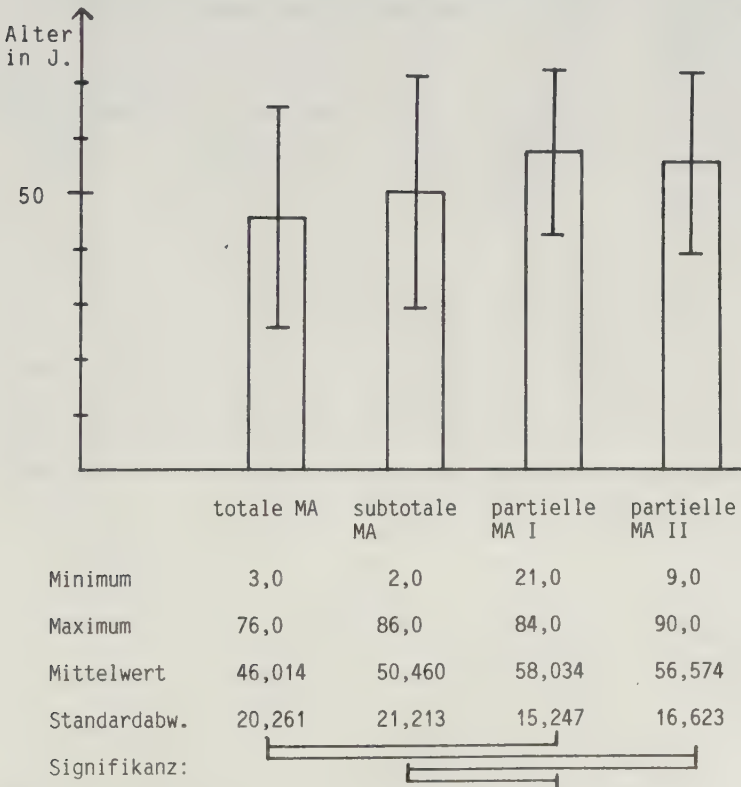


Abb. 7: Durchschnittsalter und Markatrophie

Wie Abb. 7 zeigt, lag das durchschnittliche Alter in der Gruppe der totalen Markatrophie mit 46 Jahren am niedrigsten. Bei einem Vergleich der Gruppen mit dem t-Test ergaben sich signifikante Unterschiede bei einem Signifikanzniveau p von 0,05 zwischen der totalen Markatrophie und den beiden Gruppen mit partiellen Markatrophien bei einem t-Wert von 4,174 bzw. 3,653 und zwischen der subtotalen Markatrophie und den beiden Gruppen mit partiellen Markatrophien bei einem t-Wert von 2,936 bzw. 2,359. Bei Einteilung der Patienten in drei Altersgruppen (0 - 39 Jahre, 40 - 59 Jahre, 60 Jahre und älter) ergab sich für die unterschiedlichen Markatrophiegruppen folgende Verteilung:

Altersgruppe	totale MA	subtot. MA	part. MA I	part. MA II
0 - 39 Jahre	38,4 %	29,2 %	19,5 %	15,8 %
40 - 59 Jahre	21,9 %	30,1 %	32,2 %	35,6 %
60 Jahre und älter	39,7 %	40,7 %	48,3 %	48,5 %

Tab. 25: Altersverteilung und Markatrophie

Die totale Markatrophie korrelierte negativ mit dem Lebensalter, die partielle Markatrophie im ganzen dagegen positiv. Es ergab sich im χ^2 -Test bei einem Wert von 14,49 und einem p von 0,025 ein signifikanter Unterschied zwischen den Markatrophiegruppen.

Geschlecht

Geschlecht	totale MA	subtot. MA	part. MA I	part. MA II
männlich	53,4 %	43,4 %	37,9 %	34,7 %
weiblich	46,6 %	56,6 %	62,1 %	65,3 %
gesamt	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
männlich ges.	100 %	25,0 %	31,4 %	21,2 %
weiblich ges.	100 %	15,6 %	29,4 %	24,8 %
				30,3 %

Tab. 26: Geschlechtsverteilung und Markatrophie

Die Verhältnisswerte deuteten auf eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts in den Gruppen mit schwerer Markatrophie und des weiblichen Geschlechts in den Gruppen mit geringerer Markatrophie hin. Ein signifikanter Unterschied ließ sich im statistischen Test nicht nachweisen.

Hämoglobinwert im Blut

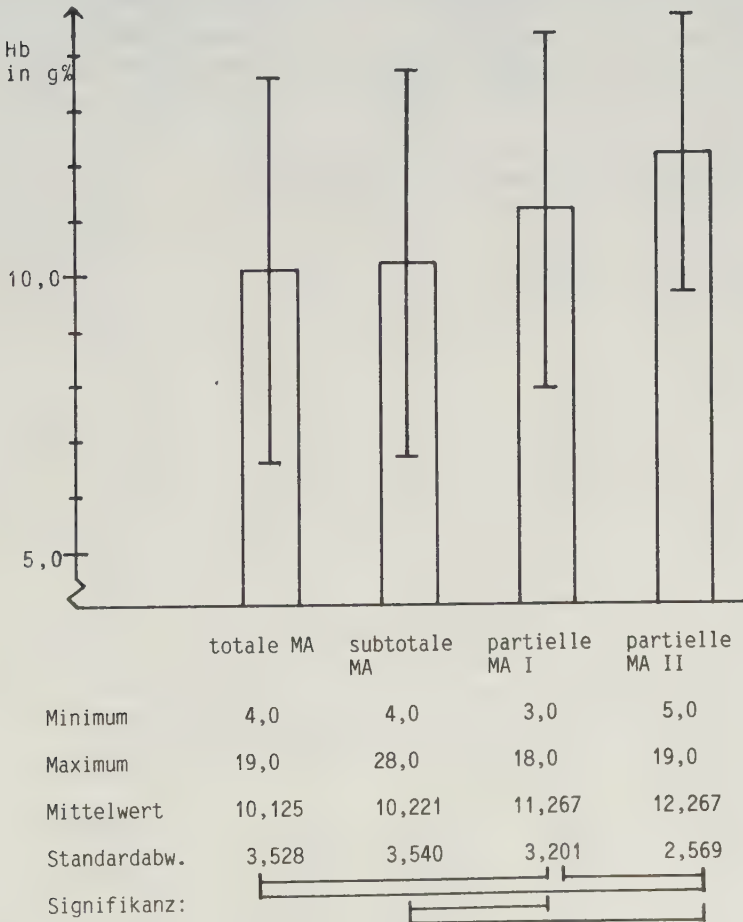


Abb. 8: Mittlerer Hb-Wert im Blut und Markatrophie

Die durchschnittlichen Hämoglobinwerte korrelierten mit der Schwere der Markatrophie negativ. Der Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen gelang mit Hilfe des t-Tests bei einem Signifikanzniveau p von 0,05 für (vgl. Abb. 8):

totale MA:	partielle MA I	t-Wert = 2,114
	partielle MA II	t-Wert = 4,389
subtotale MA:	partielle MA I	t-Wert = 2,181
	partielle MA II	t-Wert = 4,874
partielle MA I:	partielle MA II	t-Wert = 2,328

Mittlerer Hämoglobingehalt pro Erythrozyt

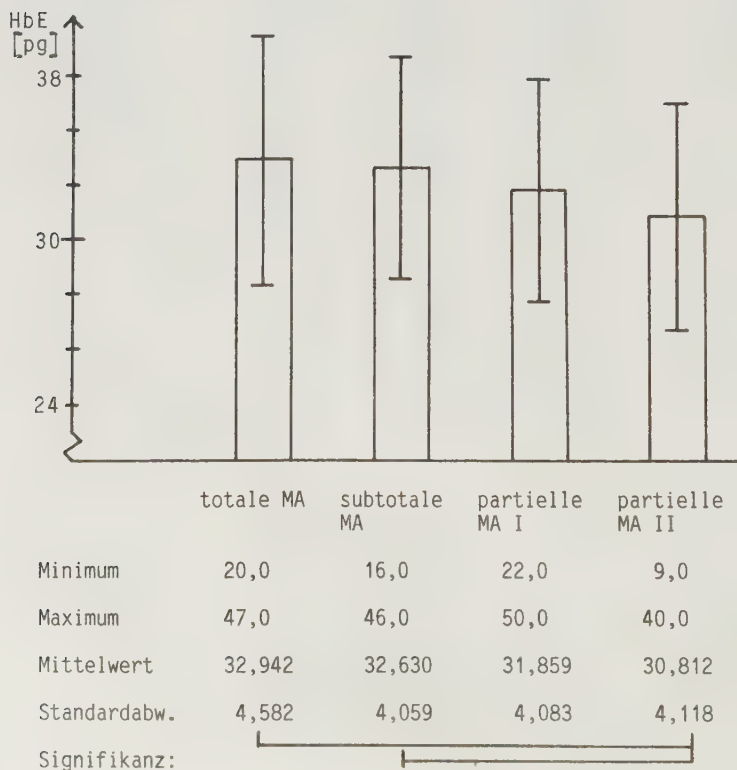


Abb. 9: Mittlerer Hb-Gehalt pro Erythrozyt und Markatrophie

Mit dem Grad der Markatrophie nahm der mittlere Hämoglobingehalt pro Erythrozyt von 32,942 pg in der Gruppe der totalen Markatrophie bis auf 30,812 pg in der Gruppe der leichten partiellen Markatrophie ab. Der Mittelwert bewegte sich in allen Gruppen im Normbereich. Ein Beweis für einen signifikanten Unterschied ließ sich nur zwischen totaler und leichter partieller Markatrophie und zwischen subtotaler und leichter partieller Markatrophie mit dem t-Test bei einem Signifikanzniveau p von 0,05 erbringen.

Mittlere Leukozytenzahl im Blut

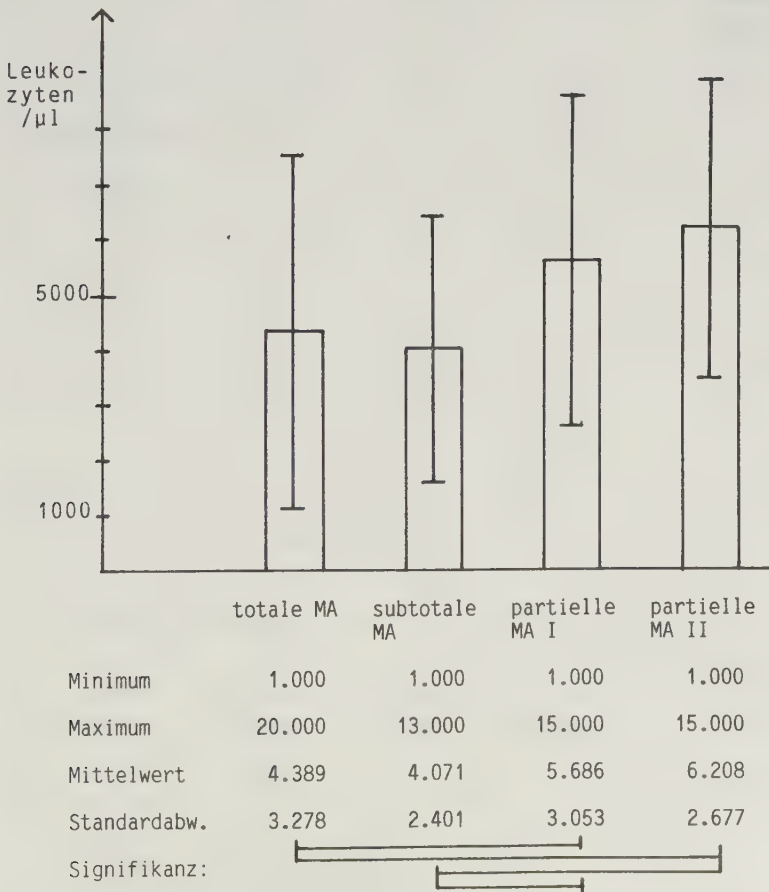
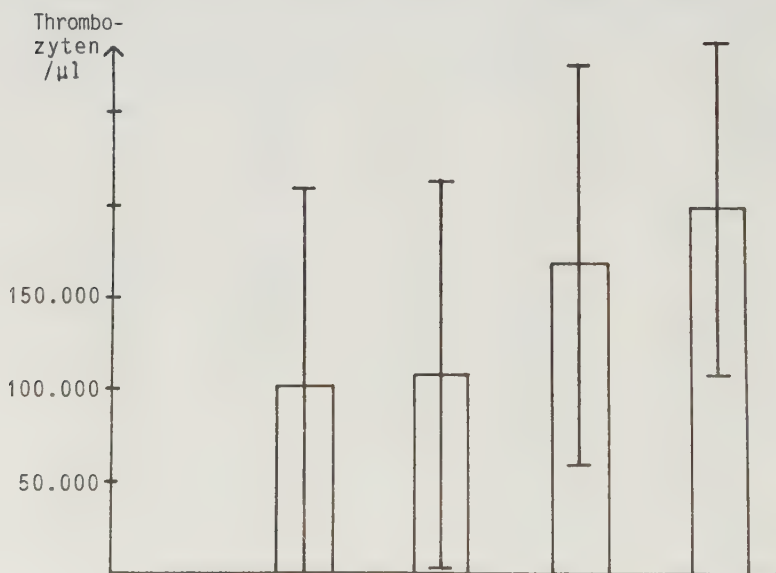


Abb. 10: Mittlere Leukozytenzahl im Blut und Markatrophie

Die Leukozytenzahlen im Blut korrelierten negativ mit dem Grad der Markatrophie. Im t-Test war der Unterschied zwischen den Gruppen mit totaler und subtotaler Markatrophie einerseits und der partiellen Markatrophie I und II andererseits bei einem Signifikanzniveau p von 0,05 signifikant. Sowohl zwischen totaler und subtotaler als auch zwischen den beiden partiellen Markatrophiegruppen bestand kein signifikanter Unterschied.

Mittlere Thrombozytenzahl im Blut



	totale MA	subtotale MA	partielle MA I	partielle MA II
Minimum	2.000	0.000	2.000	10.000
Maximum	401.000	471.000	462.000	504.000
Mittelwert	101.485	107.770	167.837	198.099
Standardabw.	109.497	104.542	108.097	91.307
Signifikanz:				

Abb. 11: Mittlere Thrombozytenzahl im Blut und Markatrophie

Die Thrombozytenzahlen im Blut verhielten sich ähnlich wie die Leukozytenzahlen, sie korrelierten nämlich negativ zum Markatrophiegrad. Auffallend war die große Streubreite und die große Standardabweichung in allen Gruppen. Signifikante Unterschiede konnten dennoch mit dem t-Test zwischen allen Gruppen außer zwischen den Gruppen der totalen und der sub-totalen Markatrophie bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ nachgewiesen werden.

Erythrozytopenie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie im Blut

Zytopenie im Blut	totale MA	subtot. MA	part. MA I	part. MA II
keine	17,8 %	21,2 %	40,2 %	57,4 %
1. Erythrozytopenie	12,3 %	13,3 %	16,1 %	16,8 %
2. Leukozytopenie	4,1 %	4,4 %	5,7 %	8,9 %
3. Thrombozytopenie	1,4 %	0,9 %	5,7 %	3,0 %
1. + 2.	5,5 %	4,4 %	6,9 %	4,0 %
1. + 3.	2,7 %	8,8 %	3,4 %	2,0 %
2. + 3.	11,0 %	5,3 %	2,3 %	2,0 %
1. + 2. + 3.	45,2 %	41,6 %	19,5 %	5,9 %

Tab. 27: Zytopenie im Blut und Markatrophie

Zytopenie im allgemeinen fand sich in 42,6 % bis 82,2 % der Fälle, am häufigsten in der Form der Panzytopenie und ebenso wie Bizytopenie in Form von Granulo-Thrombozytopenie korreliert mit dem Grad der Markatrophie. Erythro-, Granulo- und Thrombozytopenie für sich allein waren eher häufiger in den Gruppen mit partieller Markatrophie. Die Kombinationen von Erythro-Granulozytopenie und Erythro-Thrombozytopenie zeigten keine Beziehung zum Grad der Markatrophie. Statistisch ließ sich jedoch wegen der vielen kleinen Splittergruppen keine Signifikanz nachweisen.

Retikulozytenzahl im Blut

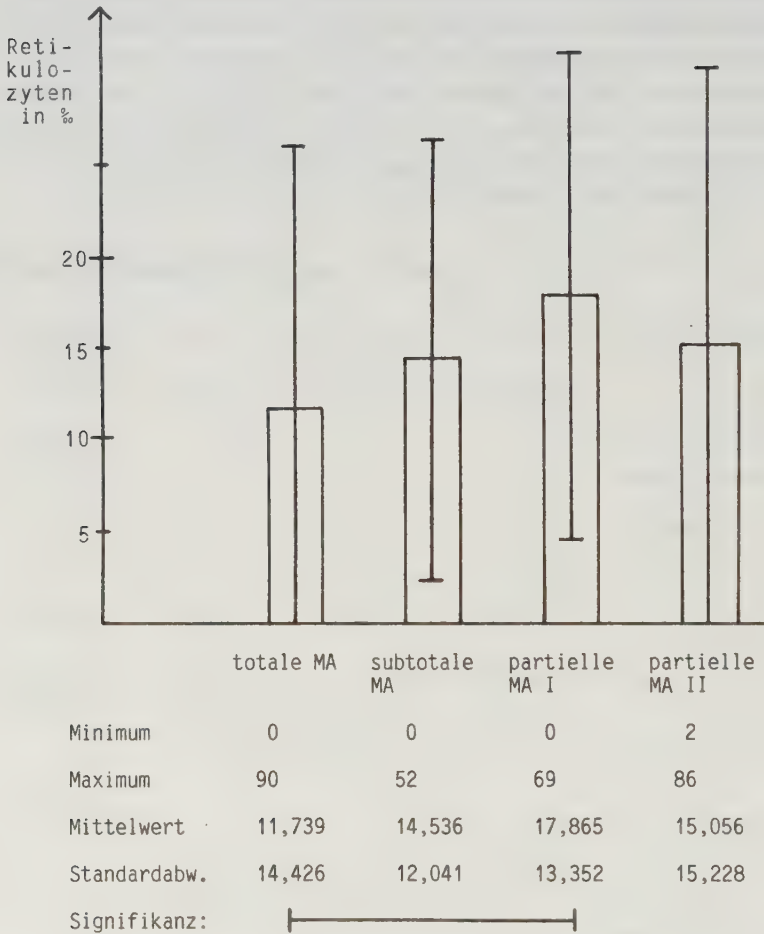


Abb. 12: Mittlere Retikulozytenzahl im Blut und Markatrophie

Die mittleren Retikulozytenzahlen aller Atrophiegruppen lagen im grenzwertigen Normbereich und unterschieden sich nur geringfügig. In den vier Gruppen zeigten sich große Streubreiten und Standardabweichungen, sodaß sich im t-Test nur zwischen der Gruppe der totalen und der partiellen Markatrophie bei einem Niveau von $p = 0,05$ eine Signifikanz ergab.

Pathologische Zellen im peripheren Blutausstrichpräparat

Pathologische Zellen im BA	totale MA n = 68	subtot. MA n = 109	part. MA I n = 85	part. MA II n = 100
keine	95,6 %	95,4 %	96,5 %	97,0 %
Blasten	2,9 %	2,8 %	0,0 %	0,0 %
Normoblasten	0,0 %	1,8 %	1,2 %	2,0 %
Haarzellen	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Plasmazellen	0,0 %	0,0 %	2,4 %	1,0 %
Gumprecht'sche Kernschatten	1,5 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 28: Pathologische Zellen im Blutausstrichpräparat und Markatrophie

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle waren keine pathologischen Zellen im peripheren Blutausstrich vorhanden. Es ergab sich kein statistischer Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)

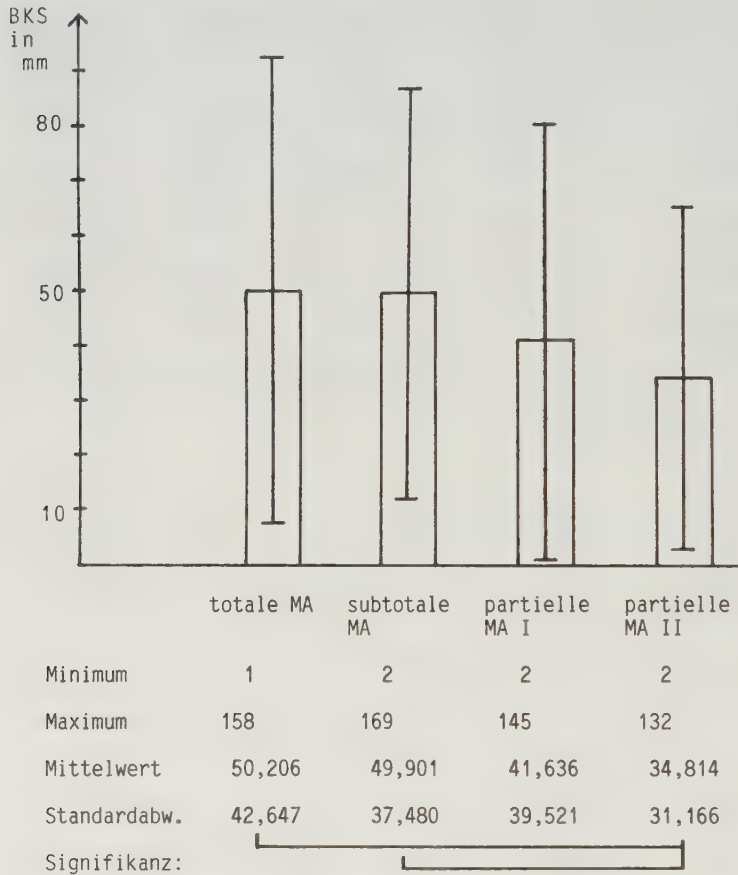


Abb. 13: Mittlere BKS in der ersten Stunde und Markatrophy

Mit dem Grad der Markatrophy nahm auch die mittlere Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ab. Ein statistisch signifikanter Unterschied (t-Test) bestand jedoch nur zwischen der Gruppe der leichten partiellen und der totalen bzw. subtotalen Markatrophy bei einem Signifikanzniveau p von 0,05.

Veränderungen der biochemischen Laborwerte

Veränderung des biochemischen Wertes	totale MA	subtot. MA	part. MA I	part. MA II
--------------------------------------	-----------	------------	------------	-------------

mit statistisch signifikantem Unterschied:

Bilirubin				
normal	68,8 %	69,9 %	77,9 %	86,2 %
erhöht	31,2 %	30,1 %	22,1 %	13,8 %

Eisen				
erniedrigt	25,5 %	20,0 %	47,4 %	40,3 %
normal	21,3 %	28,0 %	24,6 %	34,7 %
erhöht	53,2 %	52,0 %	28,0 %	25,0 %

ohne statistisch signifikantem Unterschied:

Lactatdehydrogenase				
normal	73,5 %	82,1 %	82,3 %	86,7 %
erhöht	26,5 %	17,9 %	17,7 %	13,3 %

Calcium				
erniedrigt	5,7 %	14,9 %	11,3 %	9,9 %
normal	80,0 %	79,1 %	80,6 %	88,9 %
erhöht	14,3 %	6,0 %	8,1 %	1,2 %

Phosphat				
erniedrigt	11,1 %	0,0 %	8,3 %	12,2 %
normal	38,9 %	80,0 %	50,0 %	75,6 %
erhöht	50,0 %	20,0 %	41,7 %	12,2 %

alkalische Phosphatase				
normal	74,5 %	72,1 %	77,3 %	70,6 %
erhöht	25,5 %	27,9 %	22,7 %	29,4 %

Transaminasen				
normal	77,1 %	76,1 %	78,5 %	82,1 %
erhöht	22,9 %	23,9 %	21,5 %	17,9 %

Kreatinin				
normal	93,8 %	87,5 %	81,1 %	90,2 %
erhöht	6,2 %	12,5 %	18,9 %	9,8 %

Tab. 29: Veränderungen der biochemischen Blutwerte und Markatrophie

Signifikante Unterschiede zwischen den Markatrophiegruppen ergaben sich positiv für die Serumwerte von Bilirubin und Eisen. Dabei zeigte sich hinsichtlich des Bilirubins, daß dieses um so häufiger erhöht war je schwerer die Markatrophie war, und hinsichtlich des Eisens, daß die Werte bei leichter Markatrophie häufiger erniedrigt und bei schwerer Markatrophie häufiger erhöht waren. Im χ^2 -Test ergaben sich bezüglich des Bilirubins ein Wert von 8,46 und ein Signifikanzniveau p von 0,037 und bezüglich des Eisens ein Wert von 22,54 und ein Signifikanzniveau p von 0,001. Nicht signifikante Korrelationen bestanden für die Serumwerte von Lactatdehydrogenase, Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Transaminasen und Kreatinin.

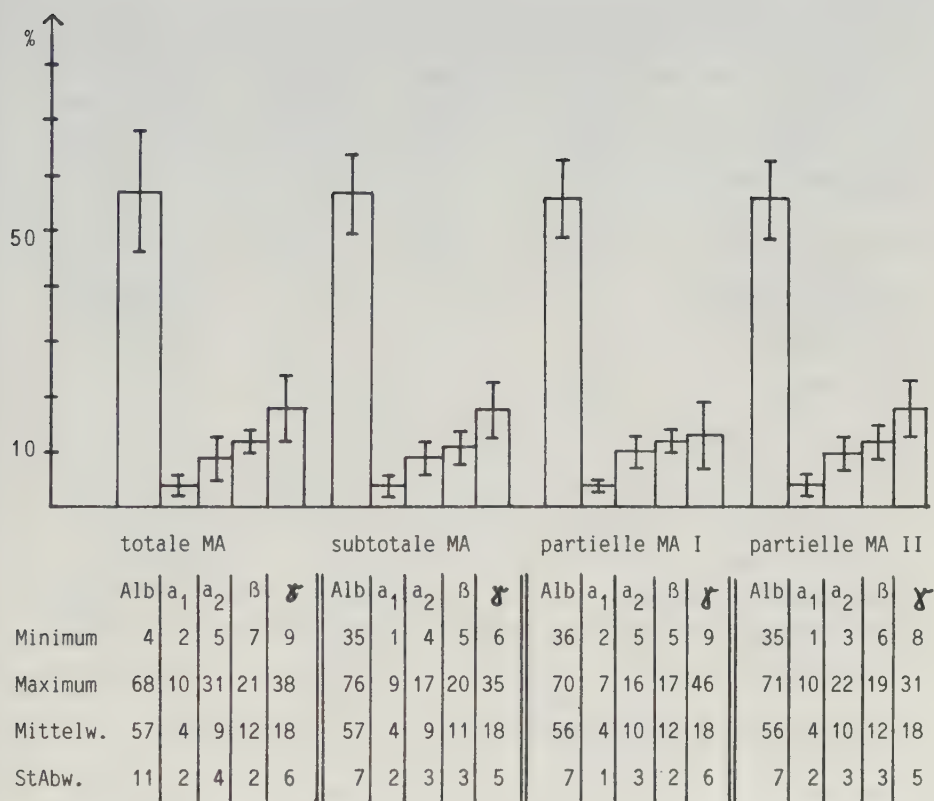
Gesamteiweiß im Blut

Gesamteiweiß im Blut [g %]	totale MA	subtot. MA	part. MA I	part. MA II
Minimum	5,1	4,0	3,9	5,7
Maximum	8,7	8,2	8,5	8,7
Mittelwert	6,773	6,650	6,814	6,928
Standardabw.	0,685	0,764	0,778	0,633
Signifikanz:				

Tab. 30: Mittlere Gesamteiweißmenge im Blut [g %] und Markatrophie

Die Unterschiede zwischen den Mittelwerten der verschiedenen Gruppen waren gering. Es ergab sich zwar im t-Test eine Signifikanz zwischen subtotaler und leichter partieller Markatrophie, jedoch ist dies wenig aufschlußreich, da beide Werte im Normbereich liegen.

Elektrophorese im Serum



Signifikanz: keine

Abb. 14: Mittlere Elektrophoresewerte im Serum und Markatrophie

Zwischen den Markatrophiegruppen bestanden hinsichtlich der elektrophoretischen Auftrennung nur geringfügige Unterschiede, und die Mittelwerte bewegten sich alle im Normbereich. So ergaben sich auch bei der statistischen Auswertung keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Anlaß der Biopsie (Befunde)

Anlaß	totale MA n = 72	subtot. MA n = 108	part. MA I n = 85	part. MA II n = 99
unbekannt	4,2 %	6,5 %	10,6 %	13,1 %
Blutzytopenie	79,2 %	72,2 %	57,6 %	38,4 %
abnormes Sternal- punktat	0,0 %	3,7 %	0,0 %	1,0 %
Kontroll-Biopsie	2,8 %	0,9 %	1,2 %	1,0 %
abnormer Roentgen- Skelett-Befund (Osteoporose)	8,3 %	12,0 %	27,1 %	35,4 %
BKS-Erhöhung	5,6 %	4,6 %	3,5 %	11,1 %

Tab. 31: Anlaß der Biopsie und Markatrophie

Erwartungsgemäß war Blutzytopenie der häufigste Biopsie-Anlaß. Bemerkenswert ist, daß insbesondere bei partieller Markatrophie häufig die radiologisch festgestellte Osteoporose der Anlaß zur Biopsie war. Die Beziehung von Biopsieindikation Zytopenie und Schwere der Markatrophie entspricht der Korrelation von Tabelle 27.

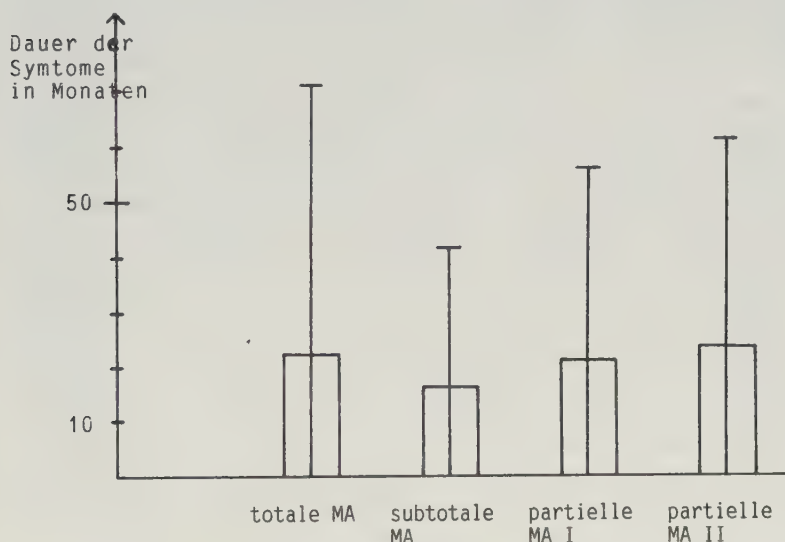
Symptome zum Biopsiezeitpunkt

Symptome	totale MA n = 69	subtot. MA n = 109	part. MA I n = 84	part. MA II n = 100
unbekannt	13,7 %	11,5 %	18,4 %	20,8 %
Anämie	24,7 %	23,0 %	21,8 %	16,8 %
Infektanfälligkeit/ Leukozytopenie	6,8 %	8,8 %	3,4 %	5,9 %
Blutungen/Thrombo- zytopenie	31,5 %	24,8 %	13,8 %	6,9 %
Knochenschmerzen	8,2 %	10,6 %	16,1 %	24,8 %
Spontanfraktur	1,4 %	4,4 %	4,6 %	6,9 %
Inappetenz	6,8 %	9,7 %	16,1 %	13,9 %
Fieber	1,4 %	3,5 %	2,3 %	3,0 %

Tab. 32: Hauptsymptome und Markatrophie

Blutungen und Anämie waren die häufigsten Symptome, um so häufiger, je schwerer der Markschwund. Bemerkenswert war noch der Anteil von Skelettsymptomen. Allgemeinsymptome wie Infektanfälligkeit, Inappetenz und Fieber waren unregelmäßig in den Markatrophiegruppen vertreten. Ein Nachweis ließ sich statistisch nicht erbringen.

Dauer der Symptome in Monaten



	totale MA	subtotale MA	partielle MA I	partielle MA II
Minimum	1	1	0	1
Maximum	312	120	180	240
Mittelwert	22,373	16,125	21,293	23,556
Standardabw.	49,171	25,146	34,732	37,821

Signifikanz: keine

Abb. 15: Mittlere Dauer der Symptome bis zur Myelotomie und Markatrophy

Die Zeitspanne zwischen dem Auftreten von Symptomen und der Myelotomie war sehr verschieden lang. Die Gruppendurchschnitte waren nicht signifikant verschieden.

Klinische und histologische Haupt- und Nebendiagnosen

klinische Haupt- und Nebendiagnosen	totale MA n = 73	subtot. MA n = 113	part. MA I n = 87	part. MA II n = 101
Durchschnittsalter [Jahre]	46,014	50,460	58,034	56,574
unklare Anämie	12,3 %	14,2 %	18,4 %	16,8 %
hypochrome Anämie	1,4 %	1,8 %	0,0 %	2,0 %
megaloblastische Anämie	0,0 %	0,0 %	0,0 %	1,0 %
Polyglobulie	0,0 %	0,9 %	0,0 %	0,0 %
Leukozytose	1,4 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
unklare Leukozytopenie	5,5 %	3,5 %	6,9 %	10,9 %
Agranulozytose	0,0 %	1,8 %	0,0 %	0,0 %
Thrombozytopenie	5,5 %	8,0 %	5,7 %	3,0 %
Aplastische Anämie	49,3 %	49,6 %	25,3 %	6,9 %
Osteoporose	8,2 %	15,9 %	28,7 %	43,6 %
andere Diagnosen	43,8 %	33,6 %	39,1 %	56,4 %
Gesamtprozent (wegen Mehrfachdiagnosen pro Patient > 100 %)	127,4 %	127,3 %	124,1 %	140,6 %
histologische Diagnose Osteopenie	60,3 %	69,0 %	82,8 %	87,1 %

Tab. 33: Klinische Haupt- und Nebendiagnosen und histologische Osteopeniehäufigkeit bei unterschiedlichem Markatrophiegrad

Diese Tabelle zeigt die weitgehende Übereinstimmung von Biopsie-Indikation (Tab. 31) und klinischer Hauptdiagnose. Am häufigsten waren Panzytopenie bzw. Aplastische Anämie, mit Schwerpunkt bei totaler und subtotaler Markatrophie, und Osteoporose, mit Schwerpunkt bei der partiellen Markatrophie I und II. Bemerkenswert ist die Überlappung dieser Diagnosen in allen Gruppen, die eine statistisch signifikante Trennung von Markatrophie bei Panzytopenie einerseits und Markatro-

phie bei Osteoporose andererseits nicht zuläßt. Entsprechend häufig fand sich in allen Gruppen mit histologischer Markatrophie auch Osteopenie - häufiger allerdings bei den Gruppen mit partieller Markatrophie. In allen Gruppen wurden in einer Vielzahl von Fällen noch andere Haupt- und Nebendiagnosen gestellt, wie z. B. Herz-Kreislaferkrankungen, Leber- und Gastrointestinalerkrankungen, immunologisch-rheumatische Erkrankungen und Alkoholabusus, zu denen gleichfalls statistische Beziehungen fehlten.

Radiologischer Knochenbefund

Radiologischer Knochenbefund	totale MA n = 37	subtot. MA n = 71	part. MA I n = 68	part. MA II n = 87
Durchschnittsalter [Jahre]	46	50	58	57
normaler Befund	64,9 %	60,6 %	52,9 %	46,0 %
Osteoporose	27,0 %	31,0 %	44,1 %	40,2 %
Fraktur	5,4 %	4,2 %	2,9 %	11,5 %
Osteolysen	2,7 %	2,8 %	0,0 %	2,3 %
Osteosklerose	0,0 %	1,4 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 34: Radiologischer Knochenbefund und Markatrophie

In 263 Fällen (entsprechend 70,3 % der Einzel- und Erstbiopsien) lag ein Skelett-Röntgenstatus vor. Auffällig ist, daß normale Befunde nur in 46,0 % bis 64,9 % der Fälle angegeben wurden, und zwar häufiger bei schwerer und seltener bei geringer Markatrophie. Fast immer handelte es sich um Osteoporose bzw. Osteoporose-Folgen. Statistisch ließ sich keine Signifikanz nachweisen.

Sternalpunktat

Befund des Sternalpunktates	totale MA n = 25	subtot. MA n = 44	part. MA I n = 21	part. MA II n = 15
normal	23,1 %	15,9 %	28,6 %	26,7 %
Punctio Sicca	7,7 %	6,8 %	0,0 %	0,0 %
Fettmark-Vermehrung	42,3 %	65,9 %	52,4 %	60,0 %
Neoplasie-Verdacht	0,0 %	2,3 %	0,0 %	0,0 %
uncharakteristischer Befund	26,9 %	9,1 %	19,3 %	13,3 %

Tab. 35: Befunde des Sternalpunktates und Markatrophie in der Beckenkambibiopsie

Trotz der geringen Fallzahl ist eine gewisse Diskrepanz zwischen Normalbefunden der Sternalmark-Aspiration und dem histologischen Präparat aus dem Beckenkamm unverkennbar, die in Anbetracht der Indikationsstellung und klinischen Befunde (Tab. 27 und Tab. 31) für die höhere Aussagekraft der Biopsie spricht. Statistisch ergab sich jedoch keine Signifikanz.

Leber, Milz und Lymphknoten

Befund	totale MA	subtot. MA	part. MA I	part. MA II
Leber				
normal	60,9 %	69,4 %	70,0 %	68,5 %
vergrößert	39,1 %	30,6 %	30,0 %	31,5 %
Milz				
exstirpiert	3,2 %	2,0 %	0,0 %	1,1 %
normal	90,5 %	88,9 %	96,3 %	95,4 %
vergrößert	6,3 %	9,1 %	3,7 %	3,5 %
Lymphknoten				
normal	95,2 %	90,1 %	90,5 %	91,9 %
vergrößert	4,8 %	9,9 %	9,5 %	8,1 %

Tab. 36: Leber, Milz und Lymphknoten und Markatrophie

Die Organgrößen von Leber, Milz und Lymphknoten unterschieden sich in den Gruppen der Markatrophie nicht signifikant.

Therapeutische Maßnahmen (hämatologisch)

hämatologische Therapie	totale MA n = 63	subtot. MA n = 100	part. MA I n = 75	part. MA II n = 90
keine Therapie	47,6 %	42,0 %	70,7 %	77,8 %
Transfusion	9,5 %	15,0 %	9,3 %	3,3 %
Kortikoide	17,5 %	16,0 %	14,7 %	12,2 %
Androgene	1,6 %	4,0 %	0,0 %	5,6 %
Transfusion + Kortikoide + Androgene	23,8 %	23,0 %	5,3 %	1,1 %

Tab. 37: Hämatologische Therapie und Markatrophie

Entsprechend der Korrelation von klinischer Symptomatologie und Biopsiebefund waren therapeutische Maßnahmen in den Gruppen mit schwerer Markatrophie häufiger. Der Unterschied zwischen den Gruppen war bei einem X^2 -Wert von 52,08 und einem p von 0,000 signifikant.

Keine Verwendung fanden die Immunsuppressiva, das Antithymozytenglobulin, ihre Kombination und die Knochenmarkstransplantation.

Dauer der Therapie in Monaten

	totale MA	subtot. MA	part. MA I	part. MA II
Minimum	1	0	1	0
Maximum	72	48	18	38
Mittelwert	7,840	3,030	3,077	6,091
Standardabwg.	15,488	8,214	4,786	11,167
Signifikanz:	keine			

Tab. 38: Mittlere Dauer der Therapie in Monaten und Markatrophie

Die Übereinstimmung der Behandlungsdauer bei den Gruppen mit der schwersten und der geringsten Markatrophie läßt vermuten, insbesondere in Zusammenhang mit der unterschiedlichen hämatologischen bzw. osteologischen Symptomatologie (siehe Tab. 32), daß diese histologischen Formen verschiedenartige Störungen widerspiegeln. Die durchschnittlich kürzere Behandlungszeit der mittleren Gruppen könnte der leichteren, oder kürzeren, klinischen Vorgeschichte entsprechen. Im statistischen Test ergab sich keine Signifikanz.

Toxische Einflüsse auf das Krankheitsbild

Art der Noxe	totale MA n = 61	subtot. MA n = 95	part. MA I n = 66	part. MA II n = 92
keine	72,1 %	67,4 %	73,7 %	80,4 %
Zytostatika	1,6	3,2 %	2,6 %	0,0 %
Analgetika/ Antirheumatika	8,2 %	12,6 %	13,2 %	13,0 %
Antibiotika	3,3 %	8,4 %	3,9 %	2,2 %
Tuberkulostatika	0,0 %	2,1 %	0,0 %	1,1 %
Chloramphenikol	1,6 %	2,1 %	0,0 %	1,1 %
Immunsuppressiva	4,9 %	1,1 %	0,0 %	0,0 %
organische Lösungsmittel	3,3 %	1,1 %	2,6 %	0,0 %
andere Noxen	4,9 %	2,1 %	3,9 %	2,2 %

Tab. 39: Toxische Einflüsse auf das Krankheitsbild

Wie die Tabelle zeigt, besteht keine Wahrscheinlichkeit für toxische Ursachen bei den Markatrophiegruppen. Es ließ sich keine Signifikanz nachweisen.

1.4 Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse

Im X^2 -Test bzw. t-Test ergaben sich zwischen den Gruppen folgende Unterschiede. Dabei nahm mit der Schwere der Markatrophie

von den histologischen Parametern

- die Reife der Erythrozytopoiese ab
- die Reife der Granulozytopoiese ab
- die Menge der Megakaryozytopoiese ab
- die Reife der Megakaryozytopoiese ab
- die Menge der eosinophilen Granulozyten ab
- das Auftreten von Russell-Körperchen ab
- die Menge der Mastzellen zu
- die Verminderung an Makrophagen zu
- die Menge an Lipomakrophagen zu
- die interstitielle Flüssigkeitsvermehrung zu
- das Fettvolumen zu
- das Spongiosavolumen zu
- das Marksinusvolumen ab

von den klinischen Parametern

- das Alter ab
- der Hämoglobinwert im Blut ab
- der Hämoglobingehalt pro Erythrozyt zu
- die Leukozytenzahl im Blut ab
- die Thrombozytenzahl im Blut ab
- die Retikulozytenzahl im Blut ab
- die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit zu
- die Bilirubinwerterhöhung im Serum zu
- die Eisenwerterhöhung im Serum zu
- das Gesamteiweiß im Blut ab
- die Häufigkeit hämatologischer Therapiemaßnahmen zu

Keine eindeutige Korrelation zur Schwere der Markatrophie trotz positiver Signifikanztests bestanden für

Veränderungen der Arterien und Arteriolen
Veränderungen der venösen Kapillaren
Extrakapilläres Auftreten von Erythrozyten
Oedemvolumen

2. Vergleichende Untersuchungen an Patienten mit Markatrophie und Aplastischer Anämie und Patienten mit Markatrophie ohne Aplastische Anämie

2.1 Auswahlkriterien und Gruppenbildung

Aus dem gesamten Patientengut wurden für diese Auswertung Fälle herausgesucht, von denen möglichst großflächige und artefaktarme Präparate zur Verfügung standen. Aus diesem Kontingent wurden 100 Biopsien ausgewählt, die eine möglichst vollständige Markatrophie (total oder subtotal) hatten und sich folgenden vier gleich großen Gruppen zuordnen ließen:

- Gruppe 1: 25 Patienten weiblichen Geschlechtes mit Markatrophie und Aplastischer Anämie
- Gruppe 2: 25 Patienten männlichen Geschlechtes mit Markatrophie und Aplastischer Anämie
- Gruppe 3: 25 Patienten weiblichen Geschlechtes mit Markatrophie ohne Aplastische Anämie
- Gruppe 4: 25 Patienten männlichen Geschlechtes mit Markatrophie ohne Aplastische Anämie

Diese vier Untergruppen wurden hinsichtlich klinischer und histologischer Parameter, insbesondere aber hinsichtlich der mikrozirkulatorischen Situation untersucht und statistisch miteinander verglichen.

2.2 Vergleich histologischer Ergebnisse

2.2.1 Semiquantitative Ergebnisse

Reife der Erythrozytopoiese

Reife der Erythrozytopoiese	♀ mit A.A. n = 25	♂ mit A.A. n = 25	♀ ohne A.A. n = 25	♂ ohne A.A. n = 25
nicht beurteilbar	24,0 %	24,0 %	8,0 %	16,0 %
normal	16,0 %	4,0 %	24,0 %	16,0 %
unreif	40,0 %	48,0 %	68,0 %	48,0 %
sehr unreif	20,0 %	24,0 %	0,0 %	20,0 %

Tab. 40: Reife der Erythrozytopoiese und Markatrophy mit und ohne Aplastische Anämie

In beiden Gruppen mit Aplastischer Anämie war die Erythrozytopoiese in ca. einem Viertel der Fälle so stark geschwunden, daß die Reife nicht mehr beurteilt werden konnte. Die Reifekriterien "unreif" und "sehr unreif" waren in den Gruppen starken Schwankungen ausgesetzt. Hochgradige Unreife fand sich häufiger in den Gruppen mit Aplastischer Anämie und häufiger bei männlichen als bei weiblichen Patienten. Statistisch ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Menge der Erythrozytopoiese

Menge der Erythrozytopoiese	♀ mit A.A. n = 25	♂ mit A.A. n = 25	♀ ohne A.A. n = 25	♂ ohne A.A. n = 25
normal	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
sehr erniedrigt	64,0 %	56,0 %	44,0 %	56,0 %
erniedrigt	36,0 %	44,0 %	56,0 %	44,0 %
erhöht	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 41: Menge der Erythrozytopoiese und Markatrophy mit und ohne Aplastische Anämie

Die quantitative Verminderung der Erythrozytopoiese wies geringe, nicht signifikante Beziehungen zur Markatrophie mit Aplastischer Anämie auf, die weniger deutlich waren als die entsprechenden Beziehungen der Unreife der Erythrozytopoiese.

Reife der Granulozytopoiese

Reife der Granulozytopoiese	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
nicht beurteilbar	36,0 %	20,0 %	8,0 %	16,0 %
normal	8,0 %	12,0 %	40,0 %	12,0 %
unreif	28,0 %	40,0 %	48,0 %	56,0 %
sehr unreif	28,0 %	28,0 %	4,0 %	16,0 %

Tab. 42: Reife der Granulozytopoiese und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Insgesamt korrelierte die unreife Granulozytopoiese mit der Aplastischen Anämie. Dies ließ sich statistisch nach Zusammenfassung von Frauen und Männern bei Gegenüberstellung von der Gruppe mit Aplastischer Anämie und der ohne bei einem X^2 -Wert von 12,90 und einem p von 0,005 als signifikant nachweisen.

Menge der Granulozytopoiese

Menge der Granulozytopoiese	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
normal	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
sehr erniedrigt	84,0 %	84,0 %	52,0 %	76,0 %
erniedrigt	16,0 %	16,0 %	48,0 %	24,0 %
erhöht	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 43: Menge der Granulozytopoiese und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Auch die quantitative Verringerung der Granulozytopoiese korrelierte mit Aplastischer Anämie. Ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen ließ sich bei einem χ^2 -Wert von 8,94 und einem p von 0,030 nachweisen.

Reife der Megakaryozytopoiese

Reife der Megakaryozytopoiese	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
nicht beurteilbar	72,0 %	64,0 %	12,0 %	32,0 %
normal	24,0 %	16,0 %	48,0 %	32,0 %
unreif	0,0 %	20,0 %	40,0 %	24,0 %
sehr unreif	4,0 %	0,0 %	0,0 %	12,0 %

Tab. 44: Reife der Megakaryozytopoiese und Markatrophy mit und ohne Aplastische Anämie

Aus der Tabelle ergibt sich, daß die Megakaryozytopoiesereife in den Gruppen ohne Aplastische Anämie häufiger als normal eingestuft wurde (48,0 % und 32,0 %) als in den Gruppen mit Aplastischer Anämie (24,0 % und 16,0 %). Die als "unreif" und "sehr unreif" zu bezeichnenden Fälle waren unregelmäßig verteilt. Weibliche Patienten hatten in beiden Gruppen häufiger eine normale Megakaryozytopoiese als männliche Patienten. Der statistische Test ergab keine Signifikanz.

Menge der Megakaryozytopoiese

Menge der Megakaryozytopoiese	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
normal	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
sehr erniedrigt	88,0 %	96,0 %	56,0 %	68,0 %
erniedrigt	12,0 %	4,0 %	44,0 %	32,0 %
erhöht	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 45: Menge der Megakaryozytopoiese und Markatrophy mit und ohne Aplastische Anämie

Die starke quantitative Verminderung der Megakaryozytopoiese korrelierte mit der Aplastischen Anämie, wobei männliche Patienten häufiger betroffen waren als weibliche. Im statistischen Test konnte zwischen den vier Gruppen bei einem χ^2 -Wert von 14,17 und einem p von 0,003 ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Menge der eosinophilen Granulozyten

Menge der eosinophilen Granulozyten	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
erniedrigt	48,0 %	48,0 %	20,0 %	40,0 %
normal	52,0 %	40,0 %	52,0 %	36,0 %
erhöht	0,0 %	12,0 %	28,0 %	20,0 %
sehr erhöht	0,0 %	0,0 %	0,0 %	4,0 %

Tab. 46: Menge der eosinophilen Granulozyten und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Ein charakteristisches Verteilungsmuster der Mark-Eosinophilie oder Mark-Eosinopenie wurde nicht erkennbar. Der statistische Test erbrachte ebenfalls keine Signifikanz.

Menge der Plasmazellen

Menge der Plasmazellen	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
erniedrigt	8,0 %	0,0 %	0,0 %	12,0 %
normal	24,0 %	24,0 %	60,0 %	24,0 %
erhöht	68,0 %	68,0 %	40,0 %	56,0 %
sehr erhöht	0,0 %	8,0 %	0,0 %	0,0 %

Tab. 47: Menge der Plasmazellen und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

In beiden Gruppen mit Aplastischer Anämie traten mehr Fälle mit erhöhter Plasmazellmenge (bei Zusammenfassung der Kriterien "erhöht" und "sehr erhöht" 68 % und 76 %) auf als in den beiden Gruppen ohne Aplastische Anämie. Im statistischen Test ergab sich jedoch keine Signifikanz.

Vorkommen von Russell-Körperchen

Russell-Körperchen	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
keine	80 %	72 %	88 %	76 %
vorhanden	20 %	28 %	12 %	24 %

Tab. 48: Vorkommen von Russell-Körperchen und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

In den männlichen Gruppen kamen etwas häufiger Russell-Körperchen vor als in den weiblichen Gruppen. Auch hatten die Gruppen mit Aplastischer Anämie etwas mehr Fälle mit Russell-Körperchen aufzuweisen als die ohne Aplastische Anämie. Signifikante Unterschiede konnten nicht nachgewiesen werden.

Anzahl der Mastzellen

Anzahl der Mastzellen	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
vermindert	12 %	0 %	4 %	32 %
normal	24 %	20 %	72 %	60 %
erhöht	56 %	76 %	24 %	8 %
sehr erhöht	8 %	4 %	0 %	0 %

Tab. 49: Anzahl der Mastzellen und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Die Erhöhung der Mastzellanzahl korrelierte mit der Aplastischen Anämie. Statistisch konnte bei dem Vergleich der

Mastzell-Mengen in den Fällen mit und ohne Aplastische Anämie, bei Zusammenfassung der Charakteristika "erhöht" und "sehr erhöht" eine Signifikanz mit einem χ^2 -Wert von 31,82 und einem p von 0,000 belegt werden.

Lymphzellinfiltration

Lymphzellinfiltration	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
keine Infiltration	48 %	52 %	88 %	92 %
ein bis drei Lymphzellherde	0 %	0 %	8 %	0 %
vier und mehr Lymphzellherde	0 %	0 %	0 %	0 %
diffuse Lymphzellinfiltration	52 %	48 %	4 %	8 %
diffuse LZI und ein bis drei LZH	0 %	0 %	0 %	0 %
diffuse LZI und <u>≥</u> vier LZH	0 %	0 %	0 %	0 %

Tab. 50: Lymphzellinfiltration und Markatrophy mit und ohne Aplastische Anämie

In den Gruppen mit Aplastischer Anämie wies ungefähr die Hälfte der Fälle eine diffuse Lymphzellinfiltration auf. In den Gruppen ohne Aplastische Anämie war eine Lymphzellinfiltration hingegen eher die Ausnahme (12 % bzw. 8 %). Ein Geschlechtsunterschied ließ sich nicht erkennen. Herdförmige Lymphzellinfiltrate bzw. die Kombination von diffuser und herdförmiger Infiltration ließen sich nur in wenigen Fällen nachweisen. Ein statistischer Beweis ließ sich wegen der geringen Untergruppenfallzahl nicht erbringen.

Vermehrung von Makrophagen

Makrophagenmenge	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
erniedrigt	20 %	32 %	24 %	36 %
normal	32 %	36 %	44 %	40 %
erhöht	48 %	32 %	32 %	24 %

Tab. 51: Menge der Makrophagen und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Hier zeigten sich keine markanten Unterschiede.

Art der Phagozytose

Art der Phagozytose	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
keine	32 %	36 %	56 %	68 %
Lipomakrophagen	64 %	64 %	36 %	32 %
Nukleophagen	0 %	0 %	8 %	0 %
anderes Material	4 %	0 %	0 %	0 %

Tab. 52: Art der Phagozytose und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

In den Gruppen mit Aplastischer Anämie waren Lipomakrophagen häufiger zu finden. Nukleophagozytose und die Phagozytose von anderem Material fanden sich sehr selten. Eine statistische Signifikanz war nicht gegeben.

Siderinspeicherung

Siderinspeicherung	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
keine Speicherung oder vermindert	16 %	16 %	36 %	40 %
normale Speicherung	28 %	44 %	44 %	48 %
erhöhte Speicherung	40 %	36 %	20 %	12 %
sehr erhöhte Speicherung	16 %	4 %	0 %	0 %
erhöhte Speicherung und Ringsideroblasten	0 %	0 %	0 %	0 %

Tab. 53: Siderinspeicherung und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Eine verminderte Siderinspeicherung war in den Gruppen ohne Aplastische Anämie häufiger. Ein signifikanter Unterschied bestand bei der Zusammenfassung der Kriterien "erhöht" und "sehr erhöht" zwischen den Gruppen mit und ohne Aplastische Anämie (♀ und ♂) bei einem χ^2 -Wert von 13,09 und einem p von 0,001.

Interstitielle Flüssigkeitsvermehrung

Interstitielle Flüssigkeitsvermehrung	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
keine	8 %	8 %	12 %	20 %
serös vermehrt	8 %	12 %	8 %	4 %
gelatinös vermehrt	84 %	80 %	80 %	76 %

Tab. 54: Interstitielle Flüssigkeitsvermehrung und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Gelatinöse Flüssigkeitsvermehrung war bei Markatrophie insgesamt häufig. Charakteristische Verteilungsmuster fanden sich nicht.

Fasergehalt

Fasergehalt	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
normal	96 %	100 %	92 %	92 %
geringe Retikulum-Sklerose	4 %	0 %	8 %	8 %
deutliche Retikulum-Sklerose	0 %	0 %	0 %	0 %

Tab. 55: Fasergehalt und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Der Fasergehalt war bei nahezu allen Fällen normal.

Fettgewebsverteilung

Fettgewebsverteilung	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
diffus	92 %	92 %	60 %	72 %
herdförmig	4 %	4 %	32 %	20 %
endostal	0 %	0 %	0 %	0 %
diffus und herdförmig und endostal	4 %	4 %	8 %	8 %

Tab. 56: Fettgewebsverteilung und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Die Fettgewebsverteilung war bei den Fällen mit Aplastischer Anämie mit jeweils 92 % hauptsächlich diffus. In den Gruppen ohne Aplastische Anämie dagegen häufiger herdförmig. Statistisch ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Trabekulärer Knochenbau

Knochenvolumen und -struktur	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
normal	24 %	16 %	8 %	12 %
filigranartig rarifiziert	32 %	20 %	8 %	24 %
inselartig rarifiziert	36 %	52 %	76 %	56 %
hypertrophierend rarifiziert	8 %	12 %	8 %	0 %
Geflechtknochen	0 %	0 %	0 %	8 %

Tab. 57: Trabekulärer Knochenbau und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

In den Gruppen mit Aplastischer Anämie wurden mehr Fälle (24 % und 16 %) mit einem normalen Knochenvolumen registriert als in denen ohne Aplastische Anämie. Bei diesen war eine herdförmige Rarifizierung öfter (76 % und 56 %) vertreten. Im χ^2 -Test ließ sich dies nicht sichern.

Anzahl der Knochenzellen

Anzahl der Knochenzellen	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
normal	56 %	48 %	56 %	76 %
Osteoblasten vermehrt	0 %	4 %	8 %	4 %
Osteoklasten vermehrt	16 %	16 %	0 %	4 %
Osteoblasten und -klasten vermehrt	28 %	32 %	36 %	16 %

Tab. 58: Anzahl der Knochenzellen und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Signifikante Unterschiede fanden sich nicht. Bemerkenswert war die abnormale Häufigkeit von Knochenumbau auch in diesen Gruppen mit Markatrophie.

Veränderungen der Arterien und Arteriolen

Veränderungen der Arterien und Arteriolen	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
normal	36 %	44 %	40 %	52 %
entzündlich	40 %	36 %	32 %	28 %
degenerativ	24 %	20 %	28 %	20 %
Nekrose	0 %	0 %	0 %	0 %

Tab. 59: Veränderungen der Arterien und Arteriolen und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen ergab sich nicht.

Veränderungen der arteriellen Kapillaren

Veränderungen der arteriellen Kapillaren	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
normal	12 %	12 %	36 %	52 %
Endothelverquellung	84 %	84 %	64 %	44 %
Nekrose	4 %	4 %	0 %	4 %
eosinophil-lymphzellige Infiltration	0 %	0 %	0 %	0 %

Tab. 60: Veränderungen der arteriellen Kapillaren und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Kapilläre Endothelverquellung war in den Gruppen mit Aplastischer Anämie häufiger, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Veränderungen der venösen Kapillaren (Sinus) und extra-
kapilläres Auftreten von Erythrozyten

Veränderungen der venösen Kapillaren	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
normal	8 %	0 %	20 %	44 %
Endotheldissoziation	72 %	88 %	76 %	40 %
Ektasie und Wand- sklerose	20 %	12 %	4 %	16 %

Tab. 61: Veränderungen der venösen Kapillaren und Markatro-
phie mit und ohne Aplastische Anämie

Extrakapilläres Auftreten von Ery- throzyten	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
normal	16 %	16 %	44 %	36 %
vermehrt	72 %	76 %	56 %	64 %
stark vermehrt	12 %	8 %	0 %	0 %

Tab. 62: Extrakapilläres Auftreten von Erythrozyten und Mark-
atrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Die Sinus waren in allen Gruppen häufig verändert, besonders bei Aplastischer Anämie. Hier überwog das Vorkommen von Sinus mit Endotheldissoziation. In engem Zusammenhang damit steht, daß sich in den Gruppen mit Aplastischer Anämie häufiger Erythrozyten-Extravasate fanden als in den Gruppen ohne. Jedoch konnte statistisch nur hinsichtlich der venösen Kapillaren, nicht hinsichtlich der Erythrozyten-Extravasate, mit einem χ^2 -Wert von 13,33 und einem p von 0,001 ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

2.2.2 Quantitative Ergebnisse

Fettvolumen

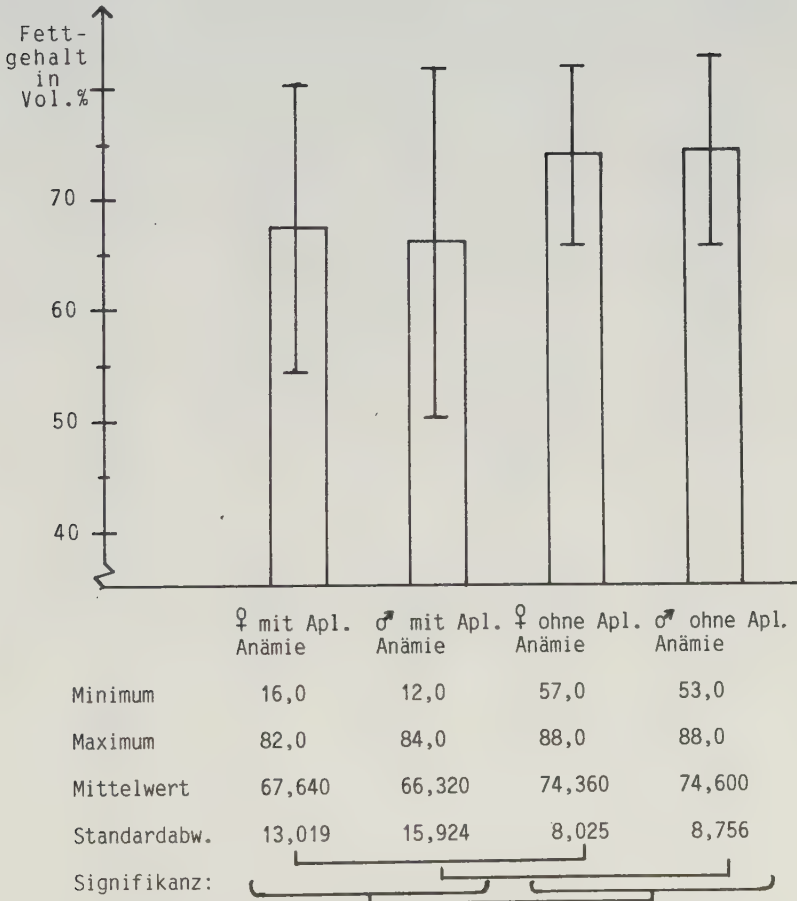


Abb. 16: Fettvolumen und Markatrophy mit und ohne Aplastische Anämie

Das durchschnittliche Fettgewebsvolumen war bei Markatrophy ohne Aplastische Anämie höher als bei Markatrophy mit Aplastischer Anämie, sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten. Diese Unterschiede waren signifikant bei einem Niveau von 0,05.

Oedemvolumen

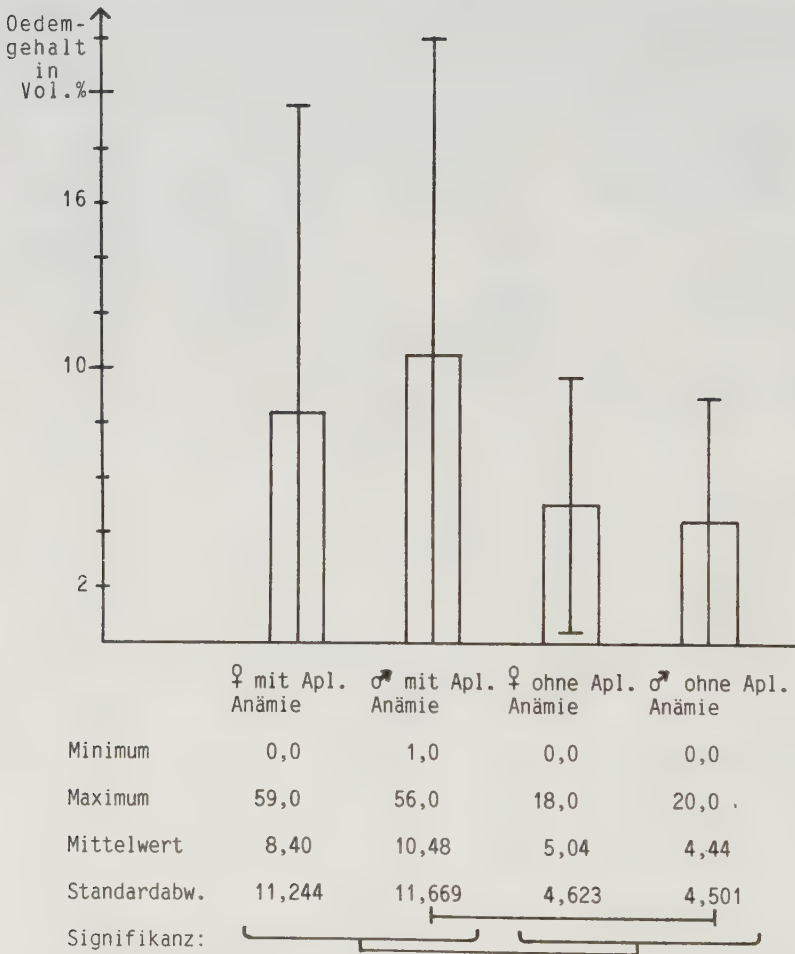


Abb. 17: Oedemvolumen und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Das geringere Fettgewebstvolumen bei Markatrophie mit Aplastischer Anämie wurde durch vermehrte Oedemflüssigkeit aufgewogen ($p = 0,05$).

Spongiosavolumen

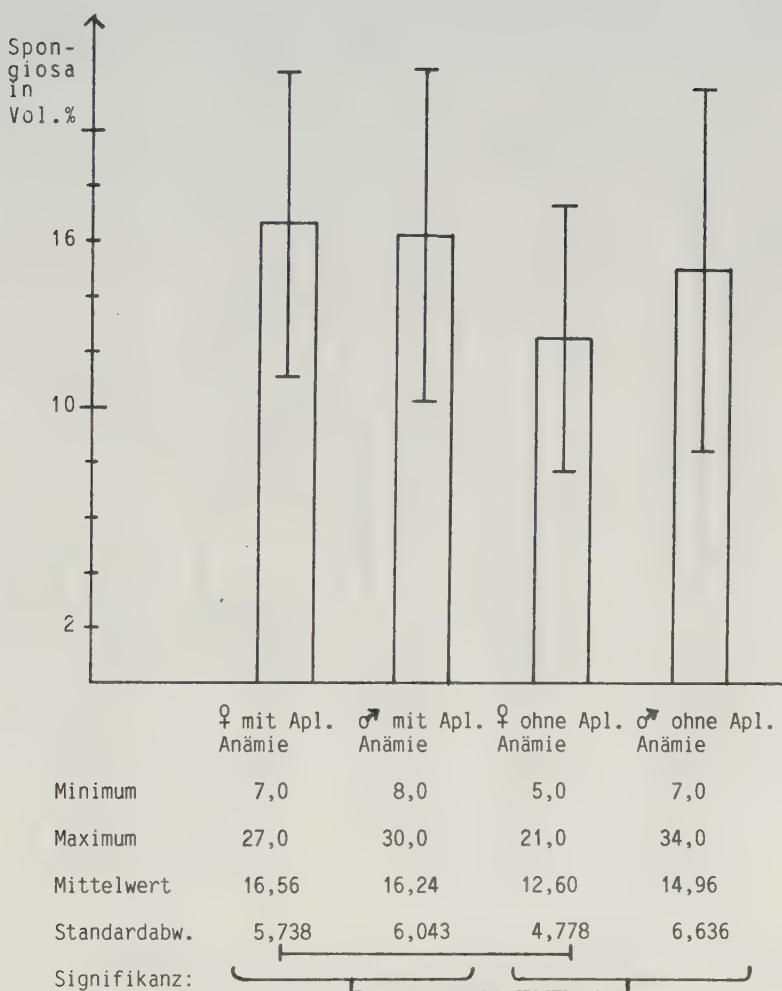
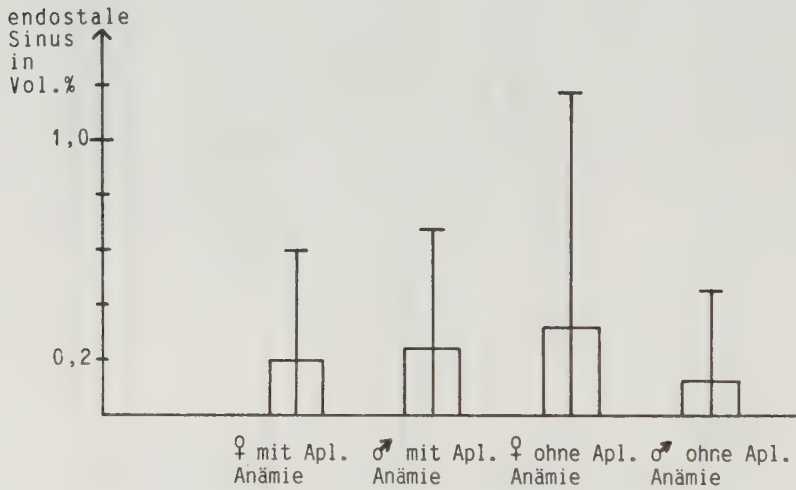


Abb. 18: Spongiosavolumen und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Das trabekuläre Knochenvolumen war bei Markatrophie mit Aplastischer Anämie etwas höher als bei den Vergleichsgruppen. Statistisch ließ sich ein signifikanter Unterschied mit dem t-Test bei einem p von 0,05 zwischen den

weiblichen Gruppen mit und ohne Aplastische Anämie nachweisen, wie auch, nachdem männlich und weiblich zusammengefaßt wurden, zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Aplastische Anämie.

Endostales Sinusvolumen



	♀ mit Apl. Anämie	♂ mit Apl. Anämie	♀ ohne Apl. Anämie	♂ ohne Apl. Anämie
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	1,0	1,0	4,0	1,0
Mittelwert	0,20	0,24	0,32	0,12
Standardabw.	0,408	0,436	0,852	0,332

Signifikanz: keine

Abb. 19: Endostales Sinusvolumen und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Das Volumen der endostalen Marksinus zeigte keine Beziehung zu den Gruppen.

Marksinusvolumen

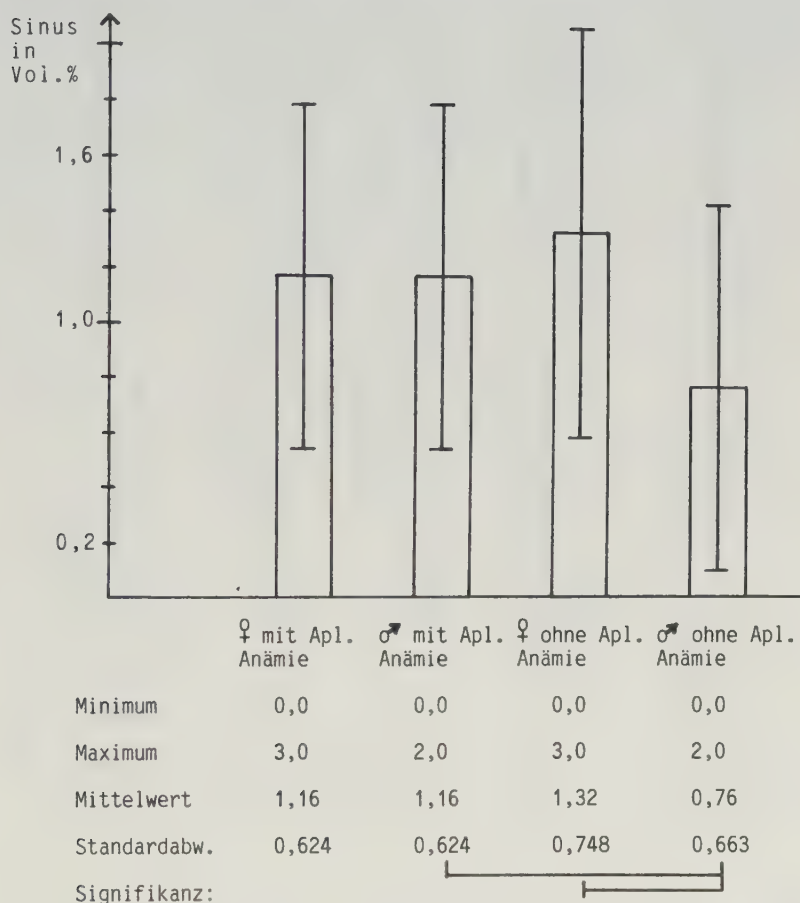
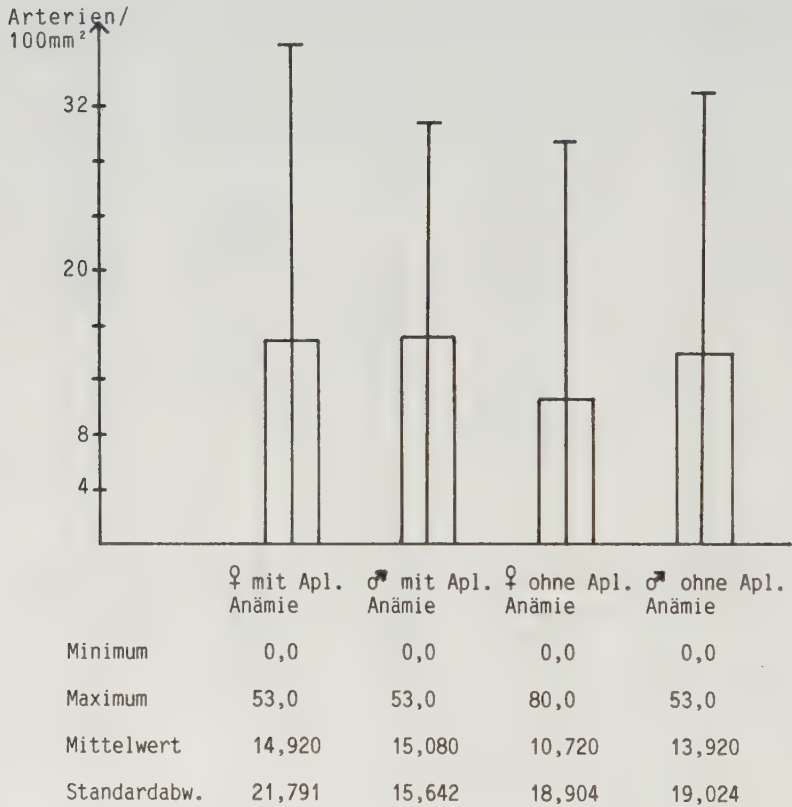


Abb. 20: Marksinusvolumen und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Die Volumina der Marksinus variierten sehr stark. Gruppenspezifische Unterschiede waren deshalb kaum zu bewerten, obgleich das Signifikanzniveau zwischen männlichen Patienten mit und ohne Aplastische Anämie, sowie innerhalb der Gruppen ohne Aplastische Anämie zwischen männlichen und weiblichen Patienten erreicht wurde.

Arterien, Arteriolen und arterielle Kapillarenanzahl



Signifikanz: keine

Abb. 21: Arterienanzahl/100 mm² und Markatrophy mit und ohne Aplastische Anämie



	♀ mit Apl. Anämie	♂ mit Apl. Anämie	♀ ohne Apl. Anämie	♂ ohne Apl. Anämie
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	80,0	80,0	80,0	80,0
Mittelwert	36,20	34,20	37,40	34,16
Standardabw.	29,606	24,860	31,682	26,022

Signifikanz: keine

Abb. 22: Arteriolenanzahl/100 mm² und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie



	♀ mit Apl. Anämie	♂ mit Apl. Anämie	♀ ohne Apl. Anämie	♂ ohne Apl. Anämie
Minimum	27,0	80,0	27,0	0,0
Maximum	400,0	294,0	294,0	320,0
Mittelwert	129,24	162,44	154,96	161,32
Standardabw.	78,058	54,405	72,252	82,869

Signifikanz: keine

Abb. 23: Arterielle Kapillarenanzahl/100 mm² und Markatro-
phie mit und ohne Aplastische Anämie

Die Zahlen der Arterien, Arteriolen und arteriellen Kapil-
laren waren in den Gruppen nicht sicher verschieden.

Venöse Kapillarenanzahl pro 100 mm² Oberfläche

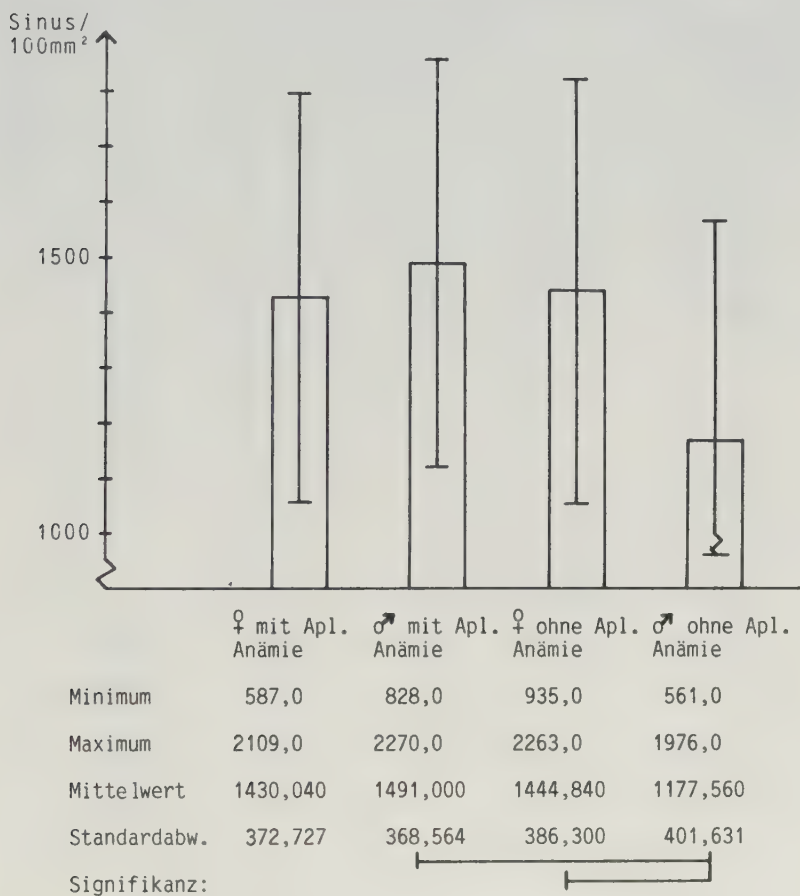


Abb. 24: Venöse Kapillarenanzahl/100 mm² und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Ogleich sich der Mittelwert der männlichen Gruppe ohne Aplastische Anämie signifikant vom Durchschnitt der übrigen Gruppen abhob ($p = 0,05$), war dieses Verhalten angesichts der hohen Varianz in allen Gruppen kaum zu verwerten.

Endostale Sinusanzahl pro 100 mm² Oberfläche

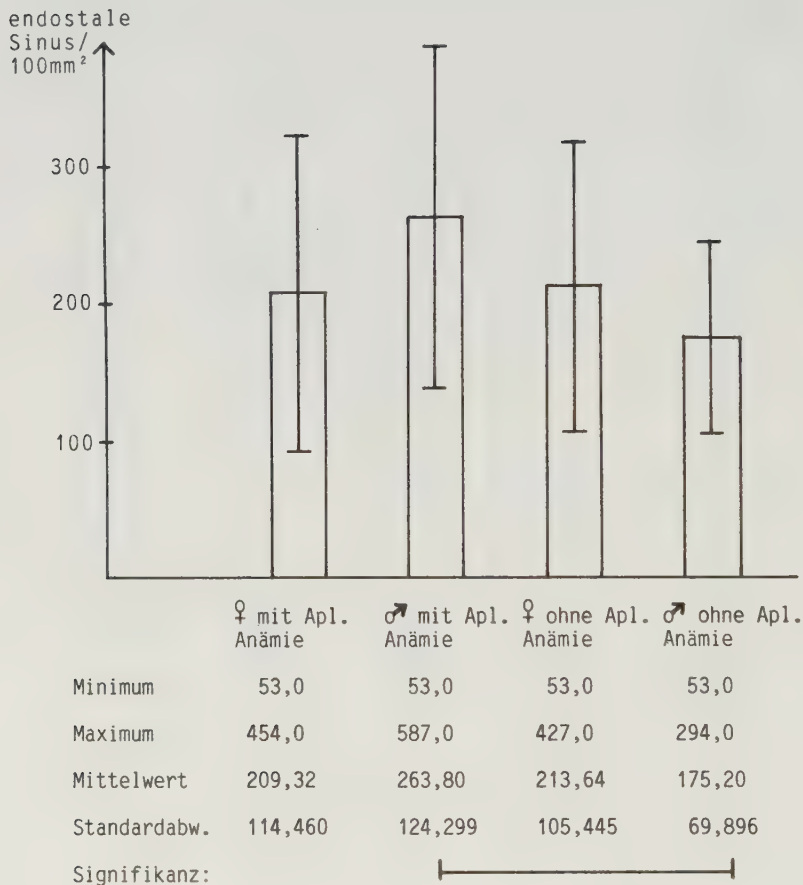


Abb. 25: Endostale Sinusanzahl/100 mm² und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Während bei den weiblichen Patienten zwischen den Gruppen mit und ohne Aplastische Anämie kaum ein Unterschied bestand, war dieser Unterschied bei den männlichen Patienten mit $p = 0,05$ signifikant.

2.3 Vergleich klinischer Daten

Alter

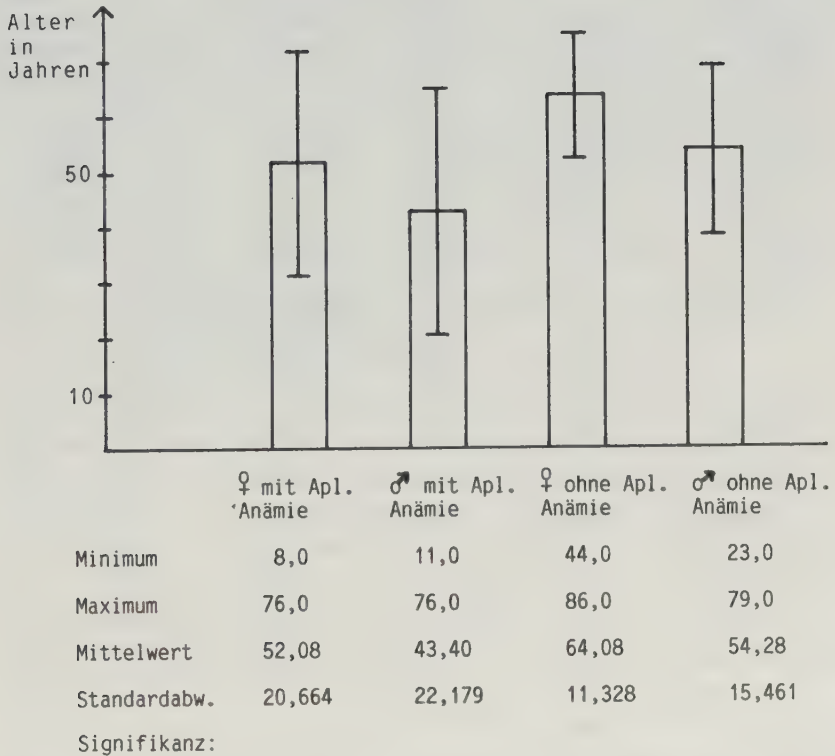


Abb. 26: Durchschnittsalter und Markatrophy mit und ohne Aplastische Anämie

In den Gruppen mit Aplastischer Anämie war das Durchschnittsalter niedriger als in den Gruppen ohne Aplastische Anämie. In beiden Gruppen war das Durchschnittsalter der männlichen niedriger als das der weiblichen Patienten. Im t-Test ($p = 0,05$) ergaben sich zum einen zwischen der Gruppe der weiblichen Patienten ohne Aplastische Anämie und den übrigen Gruppen, zum anderen bei Gegenüberstellung der beiden Gruppen mit und ohne Aplastische Anämie signifikante Unterschiede.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (der 1. Stunde)

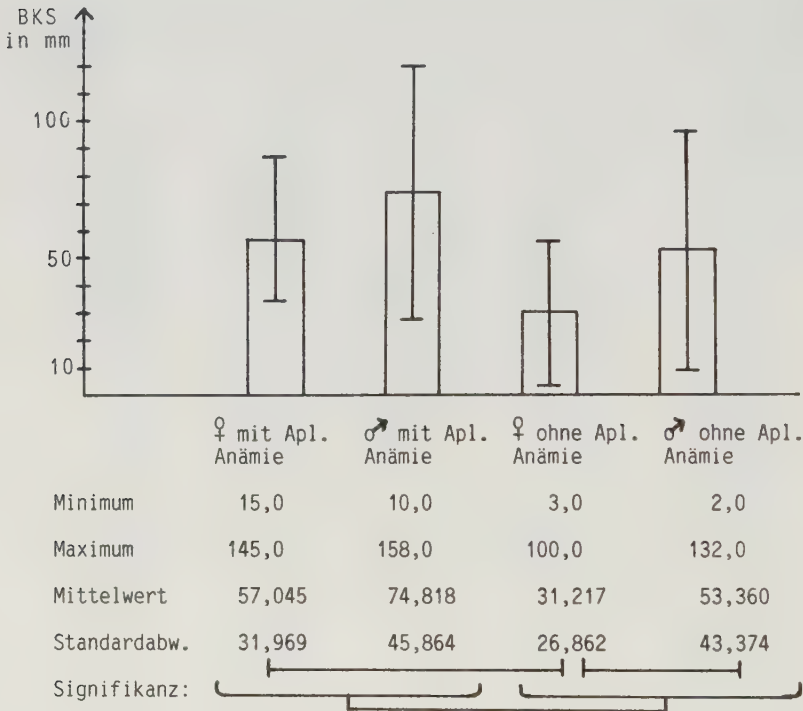


Abb. 27: Mittlere BKS der 1. Stunde und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit der 1. Stunde war in den Gruppen mit Aplastischer Anämie allgemein höher. Sowohl in den Gruppen mit als auch ohne Aplastische Anämie war die BKS der weiblichen Patienten niedriger als die der männlichen Patienten. Diese Unterschiede waren signifikant ($p = 0,05$).

Wichtige Veränderungen der biochemischen Blutwerte

	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
LDH				
normal	55,6 %	66,7 %	80,0 %	100,0 %
erhöht	44,4 %	33,3 %	20,0 %	0,0 %
FE				
erniedrigt	0,0 %	6,7 %	35,3 %	40,0 %
normal	23,5 %	6,7 %	41,2 %	40,0 %
erhöht	76,5 %	86,7 %	23,5 %	20,0 %
Kreatinin				
normal	88,2 %	84,6 %	92,0 %	95,0 %
erhöht	11,8 %	15,4 %	8,0 %	5,0 %

Tab. 63: Biochemische Laborwerte und Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

In den Gruppen mit Aplastischer Anämie war die Laktatdehydrogenase häufiger erhöht. Das weibliche Geschlecht war an dieser Erhöhung in beiden Gruppen häufiger beteiligt. Statistisch ließ sich nach Zusammenfassung der Geschlechter ein signifikanter Unterschied bei einem X^2 -Wert von 7,41 und einem p von 0,006 zwischen der Gruppe mit und der ohne Aplastische Anämie nachweisen.

Die Eisenspiegel waren in den Gruppen mit Aplastischer Anämie um ein Vielfaches häufiger erhöht und in den Gruppen ohne Aplastische Anämie häufiger erniedrigt. Der X^2 -Test ergab bei einem Wert von 23,80 und einem p von 0,000 einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (männlich und weiblich zusammengefaßt).

Hinsichtlich der Kreatininwerte ließ sich keine Signifikanz sichern.

Hämatologische Therapie.

Hämatologische Therapie	♀ mit A.A.	♂ mit A.A.	♀ ohne A.A.	♂ ohne A.A.
keine Therapie	16,7 %	14,3 %	72,0 %	90,9 %
Transfusion (1)	16,7 %	23,8 %	12,0 %	0,0 %
Kortikoide (2)	20,8 %	28,6 %	8,0 %	9,1 %
Androgene (3)	4,2 %	0,0 %	4,0 %	0,0 %
(1)+(2)+(3)	41,7 %	33,3 %	4,0 %	0,0 %

Tab. 64: Hämatologische Therapie und Markatrophy mit und ohne Aplastische Anämie

Die statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Einsatzes von Transfusion, Kortikoiden und Androgenen ($X^2 = 41,82$; $p = 0,000$) entsprachen der klinischen Bewertung der Diagnose Aplastische Anämie. Immunsuppressiva, Antithymozytenglobulin, deren Kombination und Knochenmarkstransplantation fanden keine therapeutische Anwendung.

Alle anderen klinischen Parameter zeigten keine charakteristischen Unterschiede zwischen den Gruppen.

2.4 Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse

Im X^2 -Test bzw. t-Test ergaben sich zwischen den Gruppen folgende Unterschiede. Dabei korrelierte die Aplastische Anämie

aus histologischer Sicht mit

- der unreifen Granulozytopoiese
- der quantitativen Verringerung der Granulozytopoiese
- der starken quantitative Verminderung der Megakaryozytopoiese

der Erhöhung der Mastzellanzahl
der vermehrten Siderinspeicherung
den Veränderungen der venösen Kapillaren
dem Fettgewebsvolumen negativ
dem Oedemvolumen
dem Spongiosavolumen

aus klinischer Sicht mit

dem Alter negativ
der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
der Erhöhung der Laktatdehydrogenase
der Erhöhung des Serumeisenspiegels
der Häufigkeit des Einsatzes von hämatologischen
Therapiemaßnahmen

Keine eindeutige Korrelation mit der Aplastischen Anämie
trotz positiver Signifikanztests zeigte

das Marksinusvolumen
die venöse Kapillarenanzahl/100 mm²
die endostale Sinusanzahl/100 mm²

3. Vergleichende Untersuchung an Patienten mit und ohne Osteopenie

3.1 Definition der Untergruppen

Für diese Untersuchung wurden, wie auch bei 1. geschehen, jeweils nur die Erstmyelotomien zur Auswertung herangezogen. Dieses Patientenkontingent wurde in zwei Gruppen unterteilt: in eine Gruppe mit Osteopenie und eine Gruppe ohne Osteopenie, wobei als Osteopenieschwelle 20 Vol. % Spongiosa angesetzt wurden.

Bei diesem Vorgehen ergab sich für dieses Kollektiv folgende Verteilung: Insgesamt 374 Fälle, davon 290 Fälle in

der Gruppe mit Osteopenie und 84 Fälle in der Gruppe ohne Osteopenie. Diese beiden Gruppen wurden hinsichtlich ausgewählter histologischer und klinischer Parameter untersucht.

3.2 Vergleich histologischer Ergebnisse

Menge der Plasmazellen

Plasmazellmenge	Mit Osteopenie n = 290	Ohne Osteopenie n = 84
normal oder erniedrigt	40,7 %	28,6 %
erhöht	59,3 %	71,4 %

Tab. 65: Menge der Plasmazellen und Markatrophie mit und ohne Osteopenie

Im Vergleich zur Norm war die Menge der Plasmazellen in beiden Gruppen erhöht. Der Unterschied zugunsten der Gruppe ohne Osteopenie war statistisch signifikant ($X^2 = 4,06$; $p = 0,044$).

Anzahl der Mastzellen

Mastzellmenge	Mit Osteopenie	Ohne Osteopenie
normal oder vermindert	62,1 %	41,7 %
erhöht	37,9 %	58,3 %

Tab. 66: Anzahl der Mastzellen und Markatrophie mit und ohne Osteopenie

Insgesamt war die Anzahl der Mastzellen abnorm erhöht. Statistisch ergab sich ein signifikanter Unterschied mit erhöhter Mastzellmenge in der Gruppe ohne Osteopenie ($X^2 = 11,09$; $p = 0,001$).

Lymphzellinfiltration

Lymphzellinfiltration	Mit Osteopenie	Ohne Osteopenie
keine vorhanden	69,7 %	52,4 %
vorhanden	30,3 %	47,6 %

Tab. 67: Lymphzellinfiltration und Markatrophie mit und ohne Osteopenie

Im Vergleich zur Norm zeigte sich gehäuft eine Lymphzellinfiltration, wobei die Gruppe ohne Osteopenie bevorzugt wurde. Dies war im statistischen Test belegbar ($\chi^2 = 8,63$; $p = 0,003$).

Menge der eosinophilen Granulozyten

Eosinophilenmenge	Mit Osteopenie	Ohne Osteopenie
normal oder vermindert	72,8 %	90,5 %
erhöht	27,2 %	9,5 %

Tab. 68: Menge der eosinophilen Granulozyten und Markatrophie mit und ohne Osteopenie

Die eosinophilen Granulozyten verhielten sich umgekehrt wie Plasmazellen und Lymphozyten. Sie sind in den Gruppen mit Osteopenie signifikant häufiger erhöht ($\chi^2 = 11,45$; $p = 0,001$).

Vermehrung von Makrophagen

Makrophagenmenge	Mit Osteopenie	Ohne Osteopenie
normal oder vermindert	59,0 %	56,0 %
erhöht	41,0 %	44,0 %

Tab. 69: Menge der Makrophagen und Markatrophie mit und ohne Osteopenie

Makrophagenvermehrung fand sich in beiden Gruppen abnorm häufig, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Interstitielle Flüssigkeitsvermehrung

Interstitielle Flüssigkeitsvermehrung	Mit Osteopenie	Ohne Osteopenie
normal	18,3 %	9,5 %
serös	12,5 %	20,2 %
gelatinös	69,2 %	70,2 %

Tab. 70: Interstitielle Flüssigkeitsvermehrung und Markatrophy mit und ohne Osteopenie

Seröse und gelatinöse Flüssigkeitsvermehrung war abnorm häufig; tendenziell zeigte sich dies häufiger, wenn keine Osteopenie vorlag (keine Signifikanz).

Interstitielles Oedemvolumen

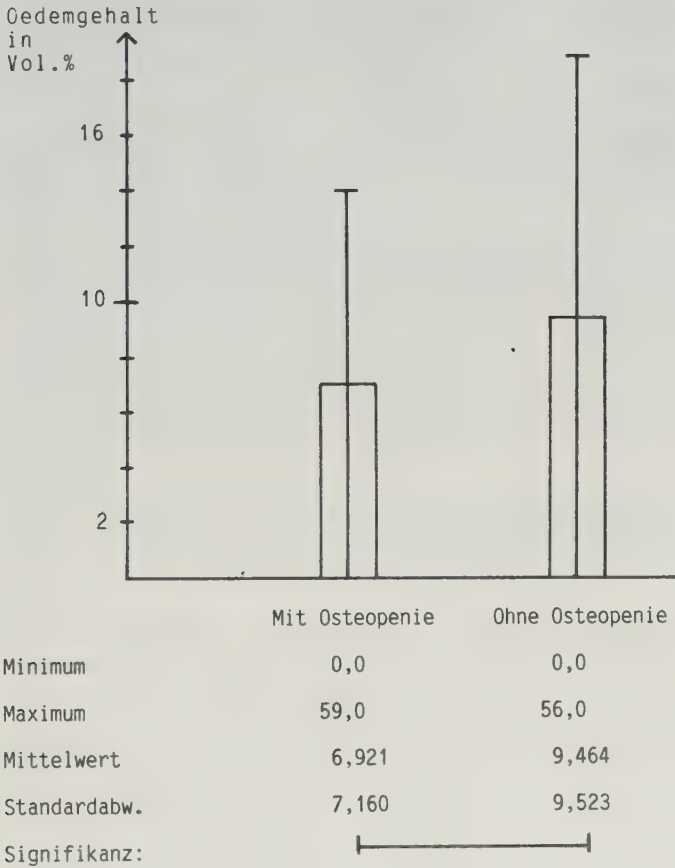


Abb. 28: Interstitielles Oedemvolumen und Markatrophy mit und ohne Osteopenie

Für sich allein gemessen war eine oedematöse interstitielle Flüssigkeitsvermehrung in der Gruppe ohne Osteopenie signifikant häufiger ($p = 0,05$).

Grad der Markatrophie

Grad der Markatrophie	Mit Osteopenie	Ohne Osteopenie
totale MA	43,4 %	71,4 %
partielle MA	56,6 %	28,6 %

Tab. 71: Grad der Markatrophie in den Gruppen mit und ohne Osteopenie

In der Gruppe mit Osteopenie wiesen 43,4 % der Fälle eine totale Markatrophie auf und der Rest der Fälle eine partielle Markatrophie. In der Gruppe ohne Osteopenie dagegen zeigten 71,4 % der Fälle eine totale Markatrophie. Dieser Unterschied war im χ^2 -Test mit einem Wert von 20,40 und einem p von 0,000 signifikant.

Anzahl der arteriellen Kapillaren pro 100 mm² und Veränderungen der arteriellen Kapillaren

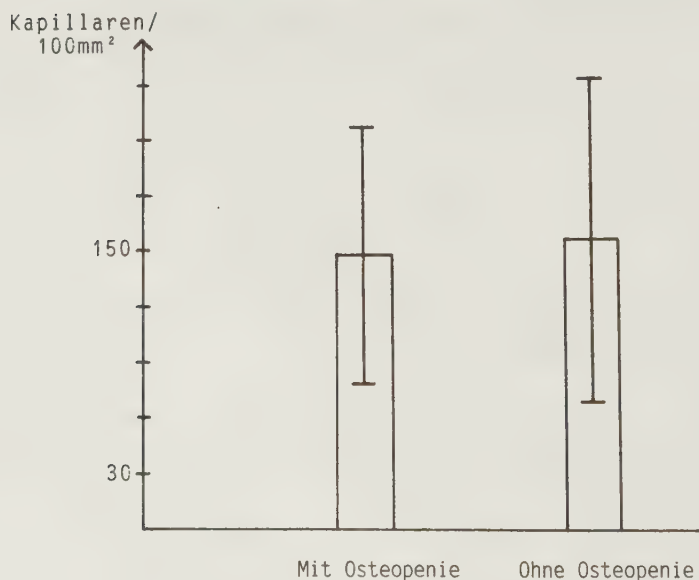


Abb. 29: Anzahl der arteriellen Kapillaren/100 mm² und Markatrophie mit und ohne Osteopenie

	Mit Osteopenie	Ohne Osteopenie
Minimum	0,0	27,0
Maximum	320,0	400,0
Mittelwert	147,662	156,200
Standardabw.	69,064	88,849
Signifikanz:	keine	

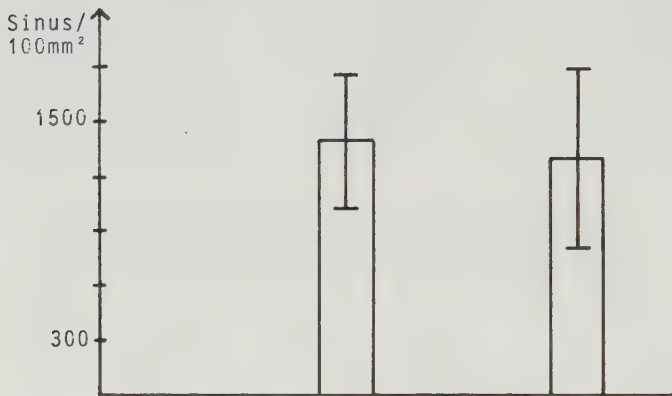
zu Abb. 29: Anzahl der arteriellen Kapillaren/100 mm² und Markatrophie mit und ohne Osteopenie

Kapillarenveränderungen	Mit Osteopenie	Ohne Osteopenie
normal	33,1 %	15,5 %
entzündliche Veränderungen	64,8 %	78,6 %
Nekrosen	2,1 %	6,0 %

Tab. 72: Veränderungen der arteriellen Kapillaren und Markatrophie mit und ohne Osteopenie

Der Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Anzahl der arteriellen Kapillaren war geringfügig und statistisch unsignifikant. Diese waren in der Gruppe mit Osteopenie häufiger qualitativ normal als in der ohne Osteopenie. Entzündliche Veränderungen der arteriellen Kapillaren wurden in beiden Gruppen relativ häufig angetroffen, häufiger noch in der Gruppe ohne Osteopenie. Nekrosen der arteriellen Kapillaren fanden sich nur in Einzelfällen. Statistisch konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bei einem χ^2 -Wert von 12,10 und einem p von 0,009 nachgewiesen werden.

Anzahl der venösen Kapillaren (Sinus) pro 100 mm²



	Mit Osteopenie	Ohne Osteopenie
Minimum	788,0	561,0
Maximum	2263,0	2270,0
Mittelwert	1401,554	1309,650
Standardabw.	378,523	481,724
Signifikanz:	keine	

Abb. 30: Anzahl der venösen Kapillaren/100 mm² und Mark-atrophie mit und ohne Osteopenie

Die Mittelwerte waren nur geringfügig und nicht signifikant verschieden.

3.3 Vergleich klinischer Daten

Alter

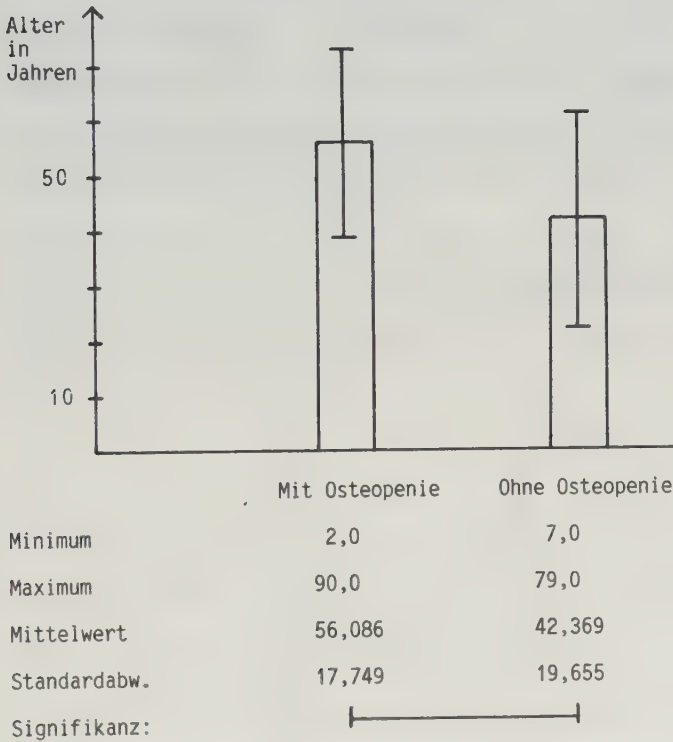


Abb. 31: Durchschnittliches Alter und Markatrophy mit und ohne Osteopenie

Das durchschnittliche Alter lag in der Gruppe mit Osteopenie signifikant höher als in der ohne Osteopenie (t-Test: $p = 0,05$).

Geschlecht

Geschlecht	Mit Osteopenie	Ohne Osteopenie
männlich	42,4 %	39,3 %
weiblich	57,6 %	60,7 %

Tab. 73: Geschlecht und Markatrophy mit und ohne Osteopenie

Weibliche Patienten waren in beiden Gruppen etwas häufiger vertreten. Die Geschlechtsverteilung war nur wenig verschieden.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

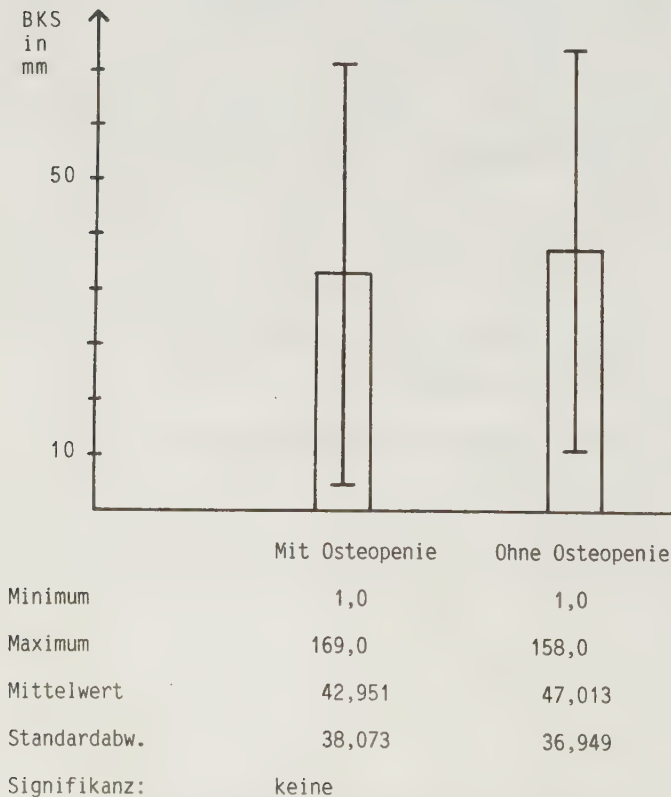


Abb. 32: Mittlere BKS und Markatrophy mit und ohne Osteopenie

Zytopenie im peripheren Blutbild

Peripheres Blutbild	Mit Osteopenie	Ohne Osteopenie
normal	43,1 %	7,1 %
Mono- oder Bizytopenie	35,8 %	44,0 %
Panzytopenie	21,2 %	48,8 %

Tab. 74: Zytopenie im peripheren Blutbild und Markatrophie mit und ohne Osteopenie

Panzytopenie war in der Gruppe ohne Osteopenie signifikant häufiger ($\chi^2 = 43,29$; $p = 0,000$); der Unterschied hinsichtlich "Mono- oder Bizytopenie" war nicht deutlich. In beiden Gruppen kam jedoch abnorm häufig eine Zytopenie im peripheren Blutbild vor.

4. Beziehung zwischen Blutzytopenie, insbesondere der Panzytopenie und histologischen sowie klinischen Parametern

4.1 Definition der Zytopeniegruppen

Aus dem Gesamtkollektiv wurden die Erstbiopsien in vier Gruppen unterteilt:

Gruppe 1: Normale Werte von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten im Blut ($n = 130$)

Gruppe 2: Monozytopenie: Entweder Erythrozytopenie, oder Leukozytopenie oder Thrombozytopenie ($n = 86$)

Gruppe 3: Bizytopenie: Hier sind zwei Reihen im peripheren Blutbild vermindert. Entweder Erythrozytopenie mit Leukozytopenie, oder Erythrozytopenie mit Thrombozytopenie, oder Leukozytopenie mit Thrombozytopenie ($n = 54$)

Gruppe 4: Panzytopenie ($n = 104$)

Für diese Einteilung wurden folgende Normgrenzen zugrunde gelegt:

Erythrozytopenie: Hb < 10,5 g%; Erythrozytenzahl < 3,5 Mio/mm³

Leukozytopenie: Leukozytenzahl < 4000/mm³

Thrombozytopenie: Thrombozytenzahl < 100.000/mm³

Die einzelnen Zytopenieformen (Erythrozytopenie = E, Leukozytopenie = L, Thrombozytopenie = T) waren in den vier Gruppen wie folgt verteilt:



Abb. 33: Zytopenieverteilung in den vier Gruppen

4.2 Vergleich histologischer Parameter zwischen den Gruppen 1 - 4

Erythrozytopoiesereife

Erythrozytopoiesereife	normales BB	Monozytopenie	Bizytopenie	Panzytopenie
nicht beurteilbar	1,5 %	2,3 %	9,3 %	15,4 %
normal	50,8 %	25,6 %	18,5 %	18,3 %
unreif	44,6 %	67,4 %	61,1 %	47,1 %
sehr unreif	3,1 %	4,7 %	11,1 %	19,2 %

Tab. 76: Reife der Erythrozytopoiesereife und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

Bei den Panzytopenien war die Erythrozytopoiesemenge häufiger stark vermindert und daher die Reife nicht beurteilbar als in den anderen Gruppen. Eine normale Erythrozytopoiesereifung fand sich bei normalem Blutbild häufiger (50,8 %) als bei Monozytopenie (25,6 %), und bei dieser häufiger als bei Bi- und Panzytopenie (18,5 % und 18,3 %). Eine sehr unreife Erythrozytopoiese war um so häufiger anzutreffen, je mehr Blutzellreihen vermindert waren. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($\chi^2 = 70,53$; $p = 0,000$).

Granulozytopoiesereife

Granulozytopoiesereife	normales BB	Monozytopenie	Bizytopenie	Panzytopenie
nicht beurteilbar	1,5 %	3,5 %	9,3 %	21,2 %
normal	62,3 %	41,9 %	25,9 %	20,2 %
unreif	33,8 %	50,0 %	53,7 %	38,5 %
sehr unreif	2,3 %	4,7 %	11,1 %	20,2 %

Tab. 76: Reife der Granulozytopoiese und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

Auch die Granulozytopoiese war bei Panzytopenie häufiger als in den anderen Gruppen so stark vermindert, daß die Zellreife nicht beurteilbar war. Eine normale Granulozytopoiesereife fand sich am häufigsten bei den Fällen mit einem normalen peripheren Blutbild, mit abnehmender Tendenz am wenigsten häufig bei den Panzytopeniefällen. Die Fallzahl der als sehr unreif einzustufenden Granulozytopoiese nahm mit der Zahl der verminderten Zellreihen bis zu 20,2 % bei den Panzytopenien zu ($\chi^2 = 86,27$; $p = 0,000$).

Megakaryozytopoiesemenge

Megakaryozytopoiesemenge	normales BB	Monozytopenie	Bizytopenie	Panzytopenie
normal	16,2 %	10,5 %	11,1 %	1,9 %
stark vermindert	16,2 %	27,9 %	61,1 %	83,7 %
vermindert	67,7 %	61,6 %	27,8 %	14,4 %

Tab. 77: Menge der Megakaryozytopoiese und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

Die Megakaryozytopoiesemenge war insgesamt nur selten normal. Die Häufigkeit der Verminderung war mit dem Grad der Zytopenie korreliert (X^2 -Wert = 124,71; $p = 0,000$).

Vermehrung von Makrophagen

Makrophagenmenge	normales BB	Monozytopenie	Bizytopenie	Panzytopenie
erniedrigt	13,1 %	16,3 %	13,0 %	14,4 %
normal	57,7 %	38,4 %	31,5 %	38,5 %
erhöht	29,2 %	45,3 %	55,6 %	41,7 %

Tab. 78: Menge der Makrophagen und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

Eine Verminderung der Makrophagen fand sich in allen Gruppen nahezu gleich häufig. Ein vermehrtes Vorkommen von Makrophagen war bei Mono- und Bizytopenie am häufigsten. Die Gruppen unterschieden sich signifikant ($X^2 = 17,56$; $p = 0,007$).

Siderinspeicherung

Siderinspeicherung	normales BB	Monozytopenie	Bizytopenie	Panzytopenie
keine oder vermindert	20,8 %	34,9 %	13,0 %	14,4 %
normal	48,5 %	33,7 %	42,6 %	35,6 %
erhöht	26,9 %	25,6 %	38,9 %	39,4 %
sehr erhöht	3,8 %	5,8 %	5,6 %	10,6 %

Tab. 79: Siderinspeicherung und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

Verminderte Siderinspeicherung fand sich insbesondere bei Monozytopenie, normale Siderinspeicherung vorwiegend in der Gruppe mit normalem Blutbild. Erhöhte Siderinspeicherung war um so häufiger anzutreffen, je mehr Zellreihen vermindert waren ($\chi^2 = 24,33$; $p = 0,004$).

Veränderungen der venösen Kapillaren (Sinus) und extrakapilläres Auftreten von Erythrozyten

Veränderungen der Sinus	normales BB	Monozytopenie	Bizytopenie	Panzytopenie
normal	36,2 %	15,1 %	13,0 %	19,2 %
erhöht	59,2 %	79,1 %	74,1 %	67,3 %
sehr erhöht	4,6 %	5,8 %	13,0 %	13,5 %

Tab. 80: Veränderungen der venösen Kapillaren und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

extrakapilläres Auftreten von Erythrozyten	normales BB	Monozytopenie	Bizytopenie	Panzytopenie
normal	30,0 %	12,8 %	13,0 %	5,8 %
vermehrt	59,2 %	79,1 %	74,1 %	76,0 %
stark vermehrt	10,8 %	8,1 %	13,0 %	18,3 %

Tab. 81: Extrakapilläres Auftreten von Erythrozyten und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

Der Sinusendothelzusammenhang war in allen Zytopeniegruppen übernormal häufig dissoziiert, wobei dies etwa der Häufigkeit der extravasalen Vermehrung von Erythrozyten entsprach.

Die größten Unterschiede zeigten sich sowohl bei den Veränderungen der venösen Sinus ($X^2 = 30,40$; $p = 0,000$), wie auch bei der extrakapillären Erythrozytenvermehrung ($X^2 = 25,51$; $p = 0,000$) zwischen der Gruppe mit normalem Blutbild und den Gruppen mit Zytopenie.

Trabekulärer Knochenbau

trabekulärer Kno- chenbau	normales BB	Monozytopenie	Bizytopenie	Panzytopenie
normal	9,2 %	20,9 %	44,4 %	26,0 %
filigranartig ra- rifiziert	30,0 %	15,1 %	9,3 %	20,2 %
inselartig rari- fiziert	51,5 %	57,0 %	31,5 %	40,4 %
hypertrophierend rarifiziert	9,2 %	7,0 %	14,8 %	13,5 %

Tab. 82: Trabekulärer Knochenbau und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

Bei normalem Blutstatus war der Typ der gleichmäßigen Rarifizierung der Knochenbälkchen am häufigsten, während bei Zytopenien - ohne erkennbare Gesetzmäßigkeit zwischen den Gruppen - ein ungleichmäßiger Knochenbau vorherrschte ($X^2 = 42,32$; $p = 0,000$).

Spongiosavolumen

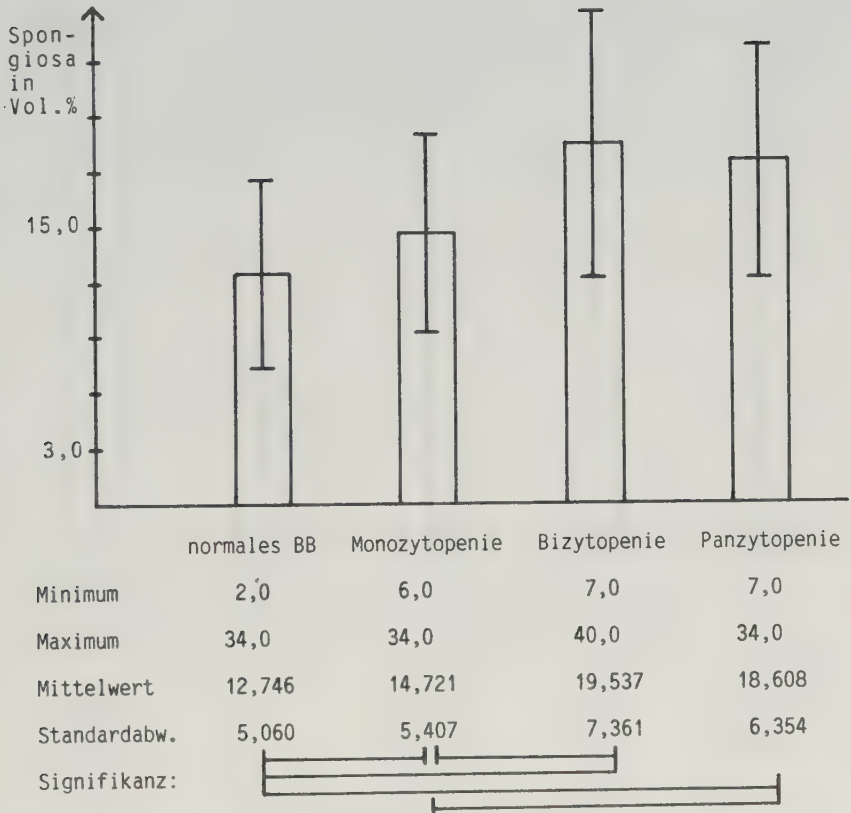


Abb. 34: Spongiosavolumen und Zytopenie im Blut bei Markatro-
phie

In allen Gruppen war das mittlere trabekuläre Knochen-
volumen erniedrigt, am häufigsten in der Gruppe mit normalem Blutsta-
tus. Die Unterschiede zwischen den Zytopeniegruppen waren ge-
ring; es bestand kein lineares Verhältnis zwischen Knochen-
volumen und Grad der Blut-Zytopenie. Es bestanden zwischen
allen Gruppen außer zwischen Bi- und Panzytopenie signifikan-
te Unterschiede ($p = 0,05$).

Zellmarkvolumen

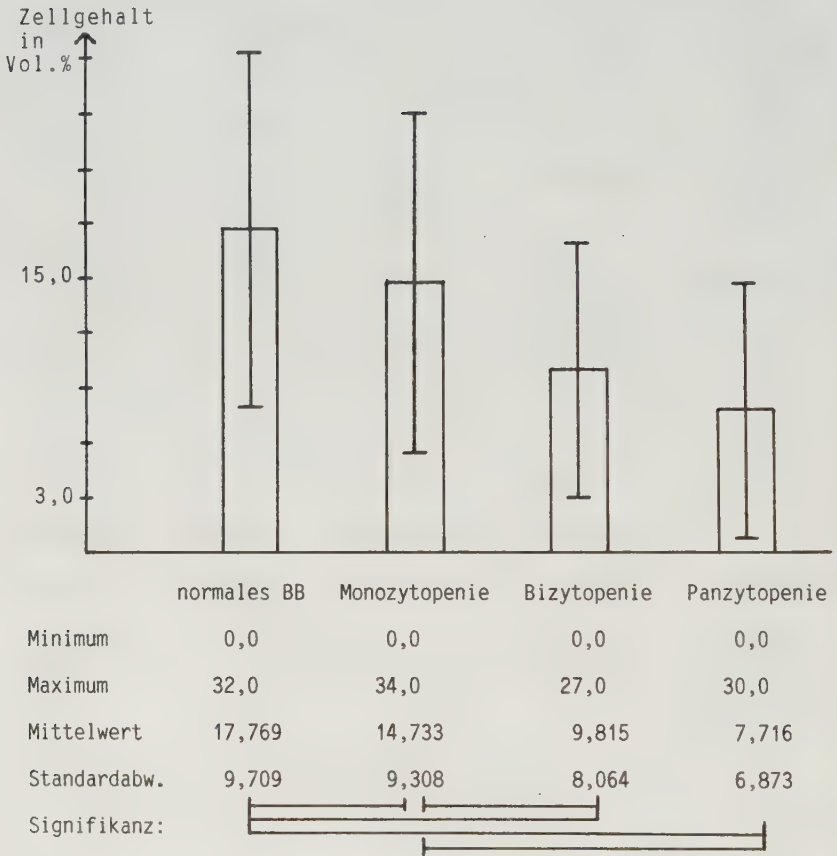


Abb. 35: Mittleres Zellmarkvolumen und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

Der mittlere Zellgehalt des Knochenmarkes korrelierte negativ mit der Schwere der Blutzypopenie. Der t-Test bestätigte die Unterschiede zwischen allen Gruppen außer zwischen Bi- und Panzytopenie, der hier zu geringfügig war, um sich statistisch auszuwirken ($p = 0,05$).

Oedemvolumen

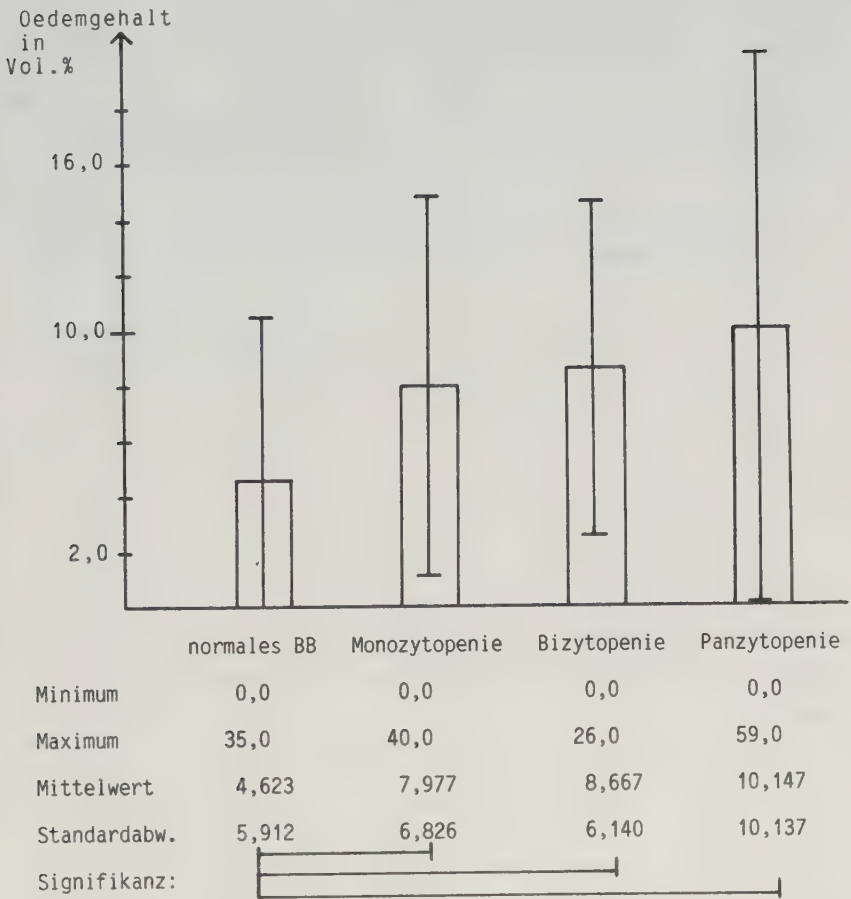


Abb. 36: Mittleres Oedemvolumen und Zytopenie im Blut bei Mark-atrophie

Der mittlere Oedemgehalt im Knochenmark war bei Zytopenie höher als bei normalem Blutstatus. Der Unterschied war zwischen normalem Blutbild einerseits und den Zytopeniegruppen andererseits signifikant ($p = 0,05$).

4.3 Vergleich klinischer Daten

Alter

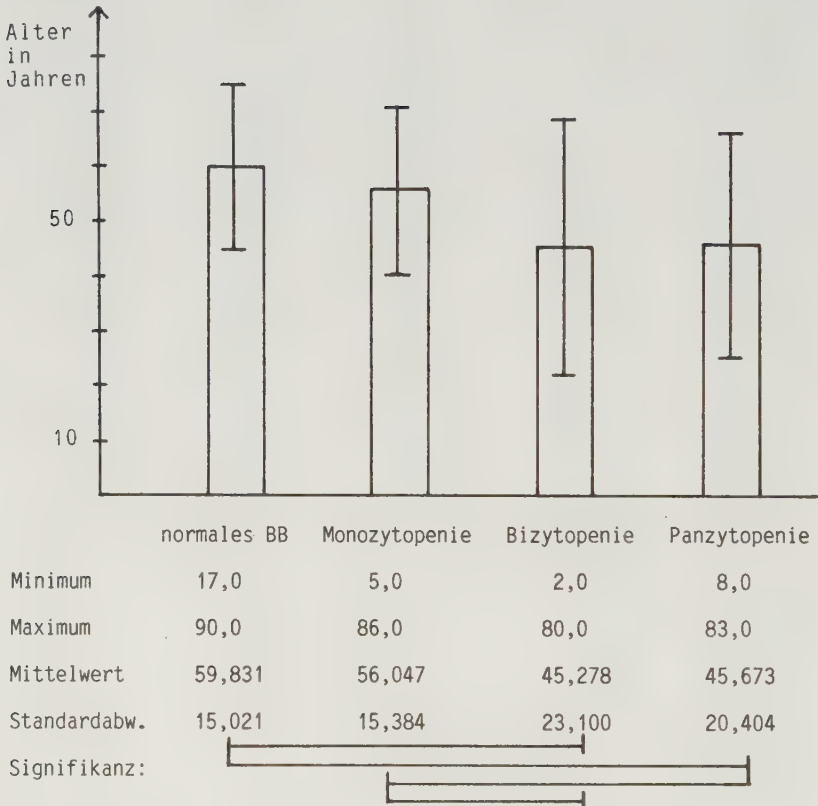


Abb. 37: Durchschnittliches Alter und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

Die Fälle mit normalem Blutbild und Monozytopenie waren im Durchschnitt älter als die Fälle mit Bi- und Panzytopenie. Dies ließ sich auch statistisch nachweisen ($p = 0,05$). Der Altersunterschied zwischen Gruppe 1 und 2 und zwischen 3 und 4 war statistisch nicht zu belegen.

Geschlechtsverteilung

Geschlecht	normales BB	Monozytopenie	Bizytopenie	Panzytopenie
männlich	41,5 %	44,2 %	44,4 %	38,5 %
weiblich	58,5 %	55,8 %	55,6 %	61,5 %

Tab. 83: Geschlecht und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

Insgesamt überwog in allen Gruppen leicht das weibliche Geschlecht. Zwischen den einzelnen Gruppen bestanden nur unsignifikante Unterschiede.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)

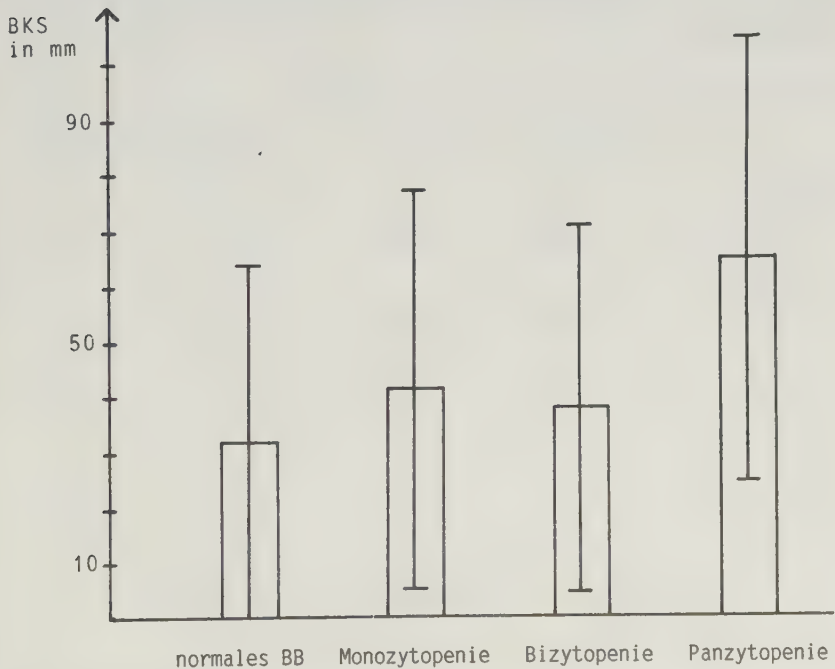
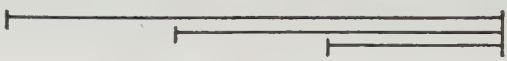


Abb. 38: Mittlere BKS der 1. Stunde und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

	normales BB	Monozytopenie	Bizytopenie	Panzytopenie
Minimum	2,0	1,0	1,0	10,0
Maximum	135,0	145,0	135,0	169,0
Mittelwert	32,121	41,500	38,040	64,911
Standardabw.	32,179	36,207	33,299	40,475
Signifikanz:				

zu Abb. 38: Mittlere BKS der 1. Stunde und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

Die durchschnittliche Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war in allen Gruppen erhöht. Die Panzytopeniegruppe unterschied sich von den übrigen Gruppen durch eine höhere BKS signifikant ($p = 0,05$).

Veränderungen der biochemischen Laborwerte

	normales BB	Monozytopenie	Bizytopenie	Panzytopenie
Bilirubin				
normal	83,3 %	79,2 %	72,7 %	64,4 %
erhöht	16,7 %	20,8 %	27,3 %	35,6 %
Transaminasen				
normal	86,1 %	80,5 %	63,0 %	73,8 %
erhöht	13,9 %	19,5 %	37,0 %	26,2 %
LDH				
normal	87,7 %	83,3 %	84,6 %	71,1 %
erhöht	12,3 %	16,7 %	15,4 %	28,9 %
FE				
erniedrigt	41,3 %	56,1 %	14,6 %	12,7 %
normal	38,7 %	24,2 %	31,7 %	16,9 %
erhöht	20,0 %	19,7 %	53,7 %	70,4 %

Tab. 84: Biochemische Veränderungen und Zytopenie im Blut bei Markatrophie

Die Serumwerte von Bilirubin, Transaminasen, Lactatdehydrogenase und Eisen verhielten sich tendenziell ähnlich: Sie waren

häufiger erhöht bei schwerer Blutzypopenie ($X^2 = 9,26$ und $p = 0,026$ für Bilirubin; $X^2 = 11,90$ und $p = 0,008$ für Transaminasen; $X^2 = 7,80$ und $p = 0,050$ für Lactatdehydrogenase; $X^2 = 65,23$ und $p = 0,000$ für Eisen).

4.4 Zusammenfassung der signifikanten Veränderung klinischer und histologischer Parameter bei Markatrophie mit und ohne Zypopenie

Da es sich im gesamten Kollektiv nur um Markatrophie handelt, sind die Panzypopenien definitionsgemäß mit den aplastischen Anämien gleichzusetzen. Es war also von besonderem Interesse wie sich diese Gruppe von den Gruppen mit Markatrophie, aber ohne oder weniger schwerwiegenden Blutbildveränderungen, unterschieden.

Bei den aplastischen Anämien traf man

häufiger eine unreife oder sehr unreife Erythrozytopoiese

häufiger eine unreife oder sehr unreife Granulozytopoiese

häufiger eine verminderte oder stark verminderte Megakaryozytopoiese

häufiger eine erhöhte oder sehr erhöhte Siderinspeicherung

häufiger eine Ektasie und Wandsklerose der Sinus
ein höheres (trotzdem aber ein osteopenisches) Spongiosavolumen

ein niedrigeres Zellvolumen

einen höheren Oedemgehalt

ein geringeres Alter

häufiger ein erhöhtes Bilirubin

häufiger eine erhöhte Lactatdehydrogenase

häufiger einen erhöhten Serumeisenspiegel an.

Hinsichtlich aller übrigen Parameter, insbesondere der Mengen an Lymphozyten, Plasmazellen, Gewebasmastzellen und eosinophilen Granulozyten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen.

5. Verlaufsbeobachtungen an 25 Fällen mit Markatrophie

5.1 Beobachtungskollektiv

Es konnten insgesamt 25 Fälle in die Verlaufsbeobachtung einbezogen werden. Von diesen 25 Patienten waren 12 männlich und 13 weiblich. Das Alter der Patienten betrug zwischen 11 und 76 Jahre. Es wurden 19 Patienten zweimal, fünf Patienten dreimal und eine Patientin sechsmal biopsiert. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis zu 184 Monate. Für die Auswertung wurden die Fälle, ausgehend vom Zellgehalt der Biopsie, drei Gruppen zugeordnet: Gruppe a) Im Verlauf zunehmende Markatrophie (n = 7); Gruppe b) Im Verlauf gleichbleibende Markatrophie (n = 11); Gruppe c) Im Verlauf abnehmende Markatrophie (n = 7). Beobachtet wurden hinsichtlich ihrer Entwicklung während des Krankheitsverlaufes zahlreiche klinische und histologische Daten, von denen die interessantesten im folgenden dargestellt werden.

5.2 Klinischer und histologischer Verlauf während des Beobachtungszeitraums

Die Werte des peripheren Blutbildes zeigten in der Gruppe a) mit zunehmender Markatrophie in zwei Fällen eine Besserung, in fünf Fällen keine Änderung, in der Gruppe b) mit gleichbleibender Markatrophie in drei Fällen eine Besserung, in sechs Fällen keine Änderung, in zwei Fällen eine Verschlechterung und in Gruppe c) mit abnehmender Markatrophie in sechs Fällen eine Besserung und in einem Fall keine Änderung. Dabei wurden in Gruppe a) drei von sieben Patienten, in Gruppe b) acht von elf Patienten und in Gruppe c) sechs von sieben Pa-

tienten entweder einer Kombinationstherapie bestehend aus Transfusionen, Corticosteroiden und Androgenen oder einer Monotherapie mit Transfusionen oder Corticosteroiden zugeführt.

In Gruppe a) war in fünf Fällen bereits eine Osteopenie vorhanden, die sich lediglich in einem Fall besserte und bei einem der beiden Fälle ohne Osteopenie trat im Verlauf eine Verringerung des Spongiosagehaltes ein. Bei gleichbleibender Markatrophie zeigte sich in vier Fällen ein osteopenischer Knochen und in sieben Fällen keiner. Dabei trat im Beobachtungszeitraum bei vorhandener Osteopenie einmal eine Normalisierung und ohne Osteopenie dreimal eine Verringerung des Spongiosagehaltes ein. Bei abnehmender Markatrophie zeigten die beiden Fälle mit Osteopenie eine Besserung, die fünf Fälle ohne Osteopenie einmal eine Verschlechterung der Spongiosaverhältnisse.

Der prozentuale Oedemgehalt wurde in Gruppe a) in jedem Fall geringer, in Gruppe b) stieg dieser zweimal an, blieb fünfmal gleich und verringerte sich viermal, während er in Gruppe c) in zwei Fällen zunahm, in vier Fällen gleich blieb und in einem Fall absank. Die Mastzellmenge war bei zunehmender Markatrophie bei vier Patienten erhöht, die sich bei allen normalisierte. In Gruppe b) war die Mastzellmenge in sechs Fällen erhöht, welche sich zweimal normalisierte, und in fünf Fällen normal, wobei einmal im Verlauf eine Mastozytose auftrat. In Gruppe c) war die Mastzellmenge in drei Fällen normal und in vier Fällen erhöht, von denen ein Fall bei der Folgebiopsie eine normale Mastzellmenge aufwies. Bei zunehmender Markatrophie wiesen von sieben Patienten drei bei der Erstbiopsie teils diffuse, teils noduläre Lymphzellinfiltrate auf, die bei der Folgebiopsie in zwei Fällen nicht mehr zu beobachten waren. Bei gleichbleibender Markatrophie wiesen sieben Patienten keine und vier Patienten eine Lymphzellinfiltration auf, die sich bei einem Patienten wieder rückbildete. Bei abnehmender Markatrophie zeigte sich in fünf von sieben Fällen eine Lymphzellinfiltration. In der Folge trat bei einem Patienten eine Lymphzellinfiltration auf und bei einem Patienten konnte die-

se nicht mehr beobachtet werden. Hinsichtlich des Auftretens von Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten verhielt es sich ähnlich, wie hinsichtlich der Mastzellen beschrieben. An den Blutgefäßen wurden folgende Veränderungen beobachtet: In der Gruppe a) zeigten bei der Erstbiopsie sechs von sieben Fälle Veränderungen der Arterien und Arteriolen, wie Endothelverquellung, perivaskuläres Oedem, subintimale Eiweißablagerungen, Mediazersplitterung, hyaline Verquellung oder Adventitiafibrose. In dieser Gruppe waren diese Veränderungen in drei Fällen rückläufig. In der Gruppe b) zeigten acht von zehn Patienten sowohl bei der Erst- wie auch bei den Folgebiopsien obige Veränderungen der Arterien und Arteriolen. In Gruppe c) zeigten sich bei allen sieben Patienten Arterien- und Arteriolenveränderungen, ohne daß im Verlauf sich eine Besserung einstellte. Vergleichbares gilt auch für die arteriellen und venösen Kapillaren. Diese Gefäßabschnitte waren in allen drei Gruppen häufig bei der Erstbiopsie pathologisch verändert, woran sich auch in der Folge kaum etwas änderte.

6. Die Bedeutung klinischer und histologischer Variablen für die Prognose der Markatrophie

6.1 Datenmaterial

Es konnten mit dem Verfahren, wie unter Kapitel Patientengut und Methodik beschrieben, für 285 Patienten die notwendigen Daten in Erfahrung gebracht werden.

6.2 Prognose in Beziehung zu Markatrophie und Blutzypopenie

6.2.1 Definition der verglichenen Gruppen

In diese Untersuchung wurden die für Abschnitt 1 (Vergleich von Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Markatrophie), für Abschnitt 2 (Vergleich von Markatrophie-Patienten mit und ohne Aplastische Anämie) und für Abschnitt 4 (Vergleich von Markatrophie-Patienten mit unterschiedlicher Blutzypopenie) gebildeten Gruppen einbezogen und Life-Tables für unterschiedliche Anämie-, Leukozytopenie- und Thrombozytopeniegrade bei Markatrophie erstellt.

6.2.2 Vergleich von Patientengruppen unterschiedlicher Markatrophiegrade

	totale MA n = 52	subtot. MA n = 92	part. MA I n = 59	part. MA II n = 82
Durchschnittsalter (Jahre).	47,2	51,9	59,2	57,0
lebt	44,2 %	47,8 %	61,0 %	68,3 %
verstorben	55,8 %	52,2 %	39,0 %	31,7 %

Tab. 85: Überlebensstatistik bei unterschiedlichem Markatrophiegrad

Je schwerer die Markatrophie war, desto höher war die Sterberate im Beobachtungszeitraum - und zwar unabhängig vom Lebensalter zum Zeitpunkt der Biopsie ($\chi^2 = 11,03$; $p = 0,012$).

	totale MA	subtot. MA	part. MA I	part. MA II
Minimum	1,0	0,0	1,0	1,0
Maximum	74,0	143,0	138,0	116,0
Mittelwert	16,192	19,500	33,810	35,619
Standardabw.	19,362	25,667	35,988	33,576
Signifikanz:				

Tab. 86: Mittlere Überlebenszeit der Verstorbenen und Markatrophie

Die mittlere Überlebenszeit der Verstorbenen war abhängig vom Grad der Markatrophie, und zwar war die Überlebenszeit umso kürzer, je schwerer die Markatrophie war (Signifikanz im t-Test bei $p = 0,05$ zwischen totaler Markatrophie einerseits und partieller Markatrophie I und II andererseits).

6.2.3 Vergleich von Patienten mit und ohne aplastische Anämie bei Markatrophie

Der Vergleich erfolgte anhand der Überlebensdaten von vier Gruppen, die aus 25 Frauen und 25 Männern ohne Aplastische Anämie und 25 Frauen und 25 Männern mit Aplastischer Anämie bestanden.

	♀ mit A.A. n = 20	♂ mit A.A. n = 15	♀ ohne A.A. n = 23	♂ ohne A.A. n = 22
Durchschnittsalter (Jahre)	54,6	44,1	63,4	55,2
lebt	30,0 %	33,3 %	78,3 %	50,0 %
verstorben	70,0 %	66,7 %	21,7 %	50,0 %

Tab. 87: Überlebensstatistik bei Markatrophie mit und ohne Aplastische Anämie

Sowohl bei der weiblichen als auch der männlichen Gruppe mit Aplastischer Anämie waren deutlich mehr Patienten verstorben als in den Gruppen ohne Aplastische Anämie ($\chi^2 = 21,21$; $p = 0,007$). Nach Zusammenziehen der Gruppen auf zwei (mit und ohne Aplastische Anämie) wird der Unterschied noch deutlicher ($\chi^2 = 8,58$; $p = 0,004$). Die Errechnung der Überlebenszeiten erbrachte keine statistisch belegbaren Unterschiede zwischen den Gruppen.

6.2.4 Vergleich von Patienten mit unterschiedlicher Blutzypopenie bei Markatrophie

	normales BB n = 105	Monozytopenie n = 69	Bizytopenie n = 43	Panzytopenie n = 68
Durchschnittsalter (Jahre)	60,4	56,2	44,5	47,5
lebt	71,4 %	60,9 %	44,2 %	32,4 %
verstorben	28,6 %	39,1 %	55,8 %	67,6 %

Tab. 88: Überlebensstatistik bei Markatrophie mit unterschiedlichem Zytopeniegrad

Bei diesem Vergleich wird noch deutlicher als im vorhergehenden Absatz, daß die Panzytopenien eine deutlich schlechtere Prognose haben als die Fälle mit keinen oder leichterem Blutbildveränderungen. Es zeigte sich sogar, daß umso mehr Patienten verstarben, je mehr Zellreihen vermindert waren ($\chi^2 = 28,56$; $p = 0,000$).

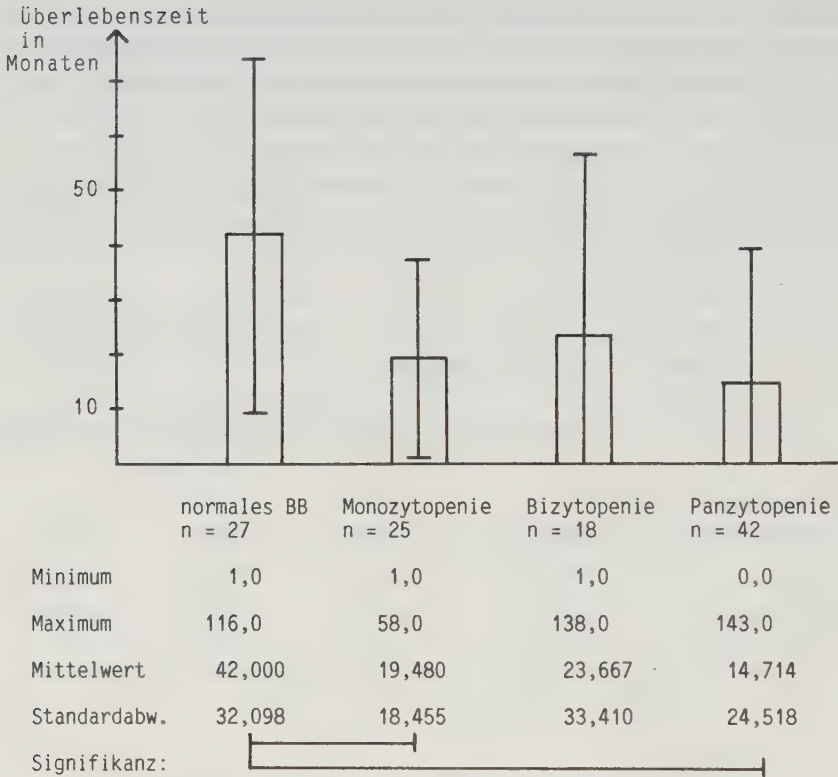


Abb. 39: Mittlere Überlebenszeit und Zytopenie bei Markatro-
phie

Die Verstorbenen in der Gruppe mit normalem Blutbild hatten höhere Überlebenszeiten als die in anderen Gruppen. Signifi-
kante Unterschiede bei einem Signifikanzniveau p von 0,05 er-
gaben sich zwischen der Gruppe mit normalem Blutbild und den
Gruppen mit einer Mono- und einer Panzytopenie.

6.2.5 Life-Tables der Blutbildveränderungen bei Markatrophie

Die prognostische Bedeutung der Blutbildveränderungen läßt sich noch deutlicher aus der folgenden Darstellung entnehmen:

Abb. 40: Life-Table für normales Blutbild, Monozytopenie, Bi-zytopenie und Panzytopenie

Abb. 41: Life-Table für Hämoglobingehalt unter 8 g %, zwischen 8 und 12 g % und über 12 g %

Abb. 42: Life-Table für Leukozytenzahlen im Blut unter 2000/mm³, zwischen 2000 und 4000/mm³ und über 4000/mm³

Abb. 43: Life-Table für Thrombozytenzahlen im Blut unter 50.000/mm³, zwischen 50.000 und 100.000/mm³ und über 100.000/mm³

Es zeigte sich zum einen, daß die Wahrscheinlichkeit zu sterben um so höher ist, je mehr Zellreihen im peripheren Blutbild vermindert sind. Bei längerfristiger Betrachtung stellt sich heraus, daß sich die Sterblichkeitskurven der Patienten mit normalem Blutbild und mit einer Monozytopenie einerseits als auch der Patienten mit einer Bi- und einer Panzytopenie andererseits einander nähern. Zum anderen erwies es sich als prognostisch umso ungünstiger, je stärker eine der Zellreihen des peripheren Blutes vermindert war. Für alle vier Life-Tables erwiesen sich sämtliche statistischen Tests als signifikant.

Abb. 40: Life-Table des peripheren Blutbildes

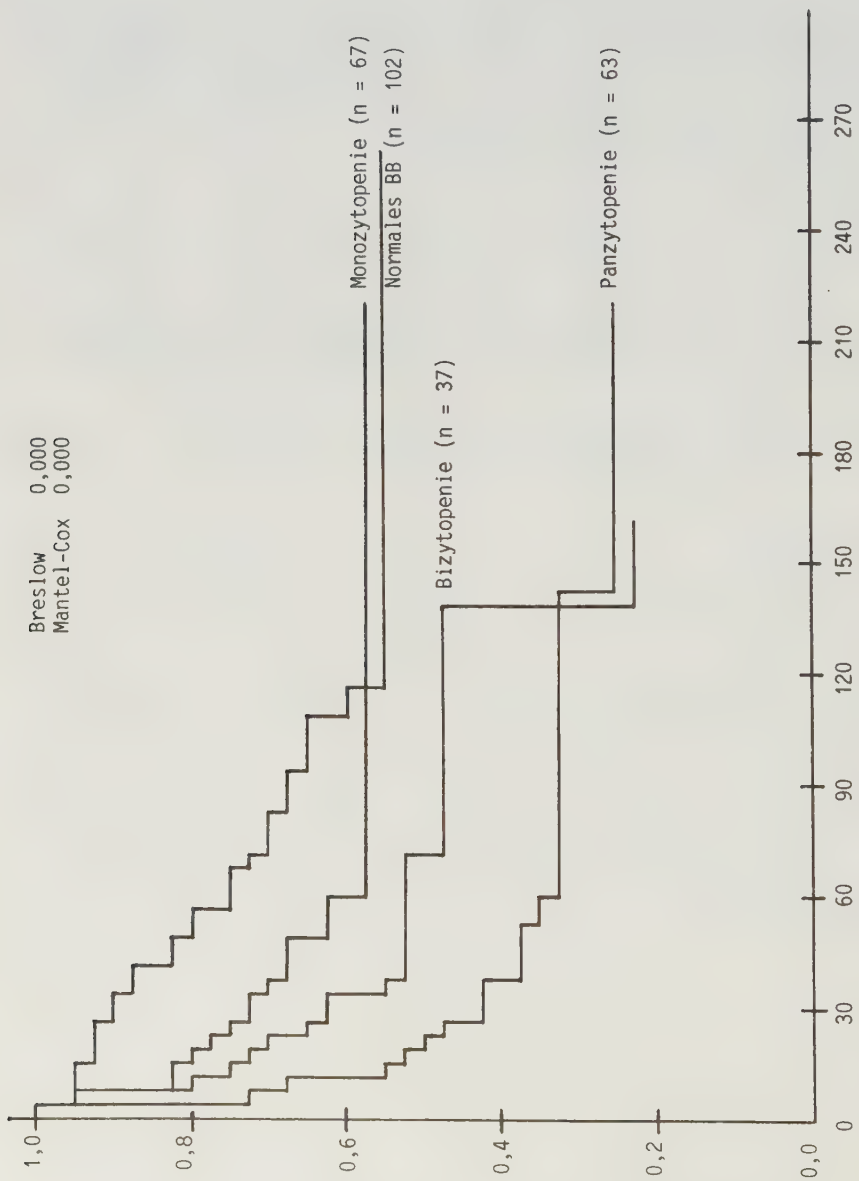


Abb. 41: Life-Table des Hämoglobingehaltes im Blut

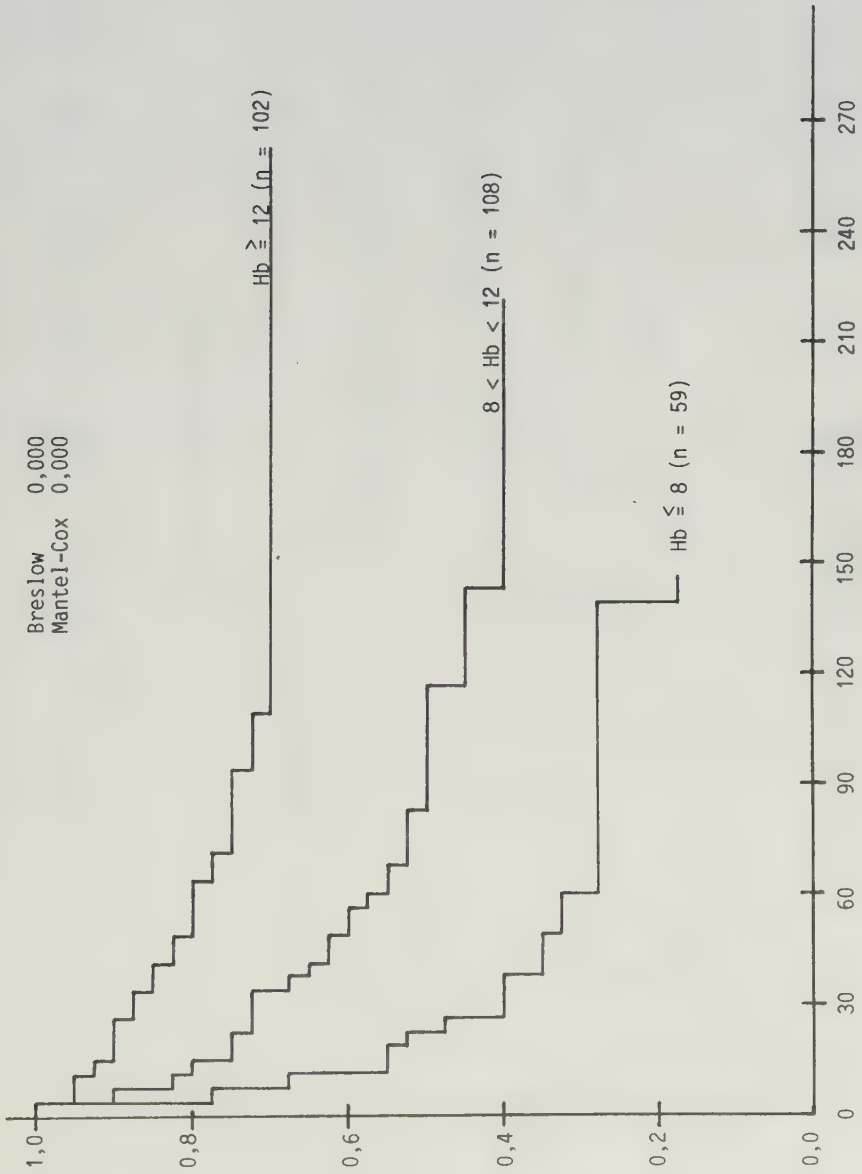


Abb. 42: Life-Table der Leukozytenzahlen im Blut

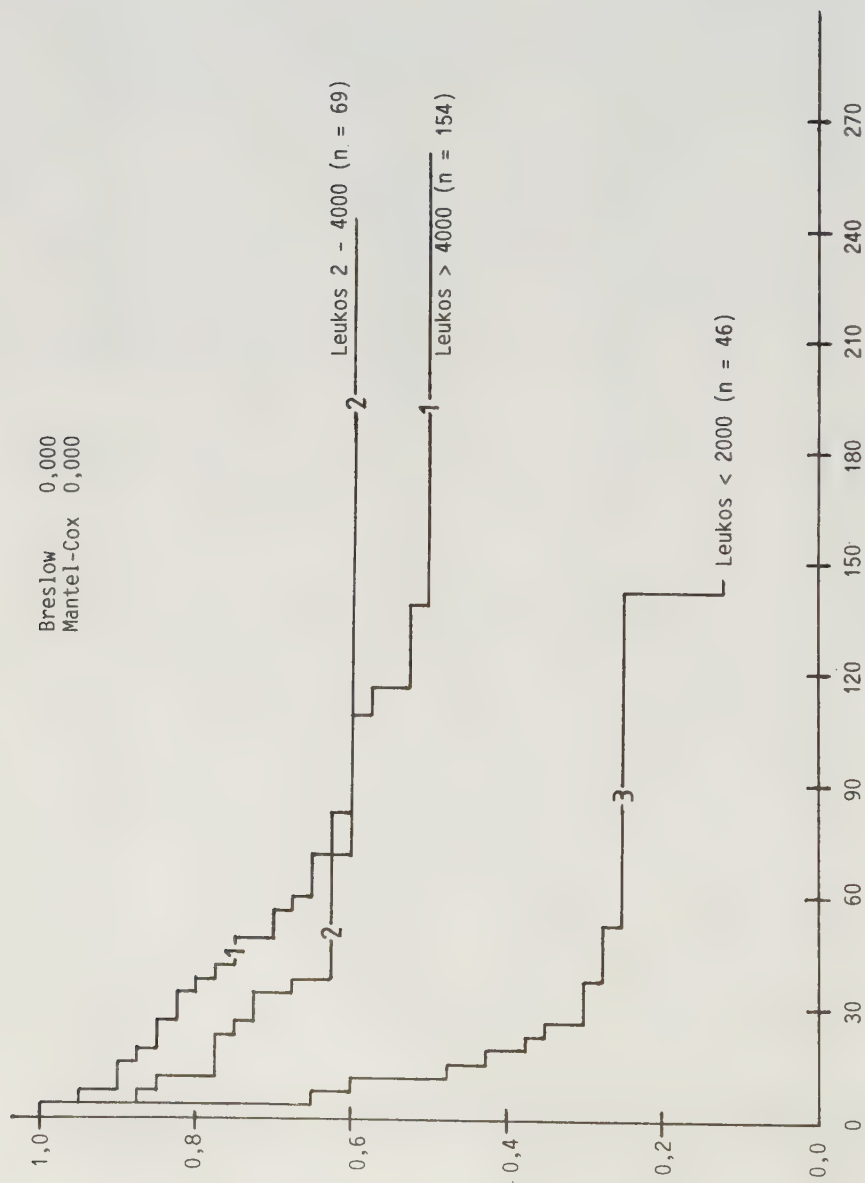
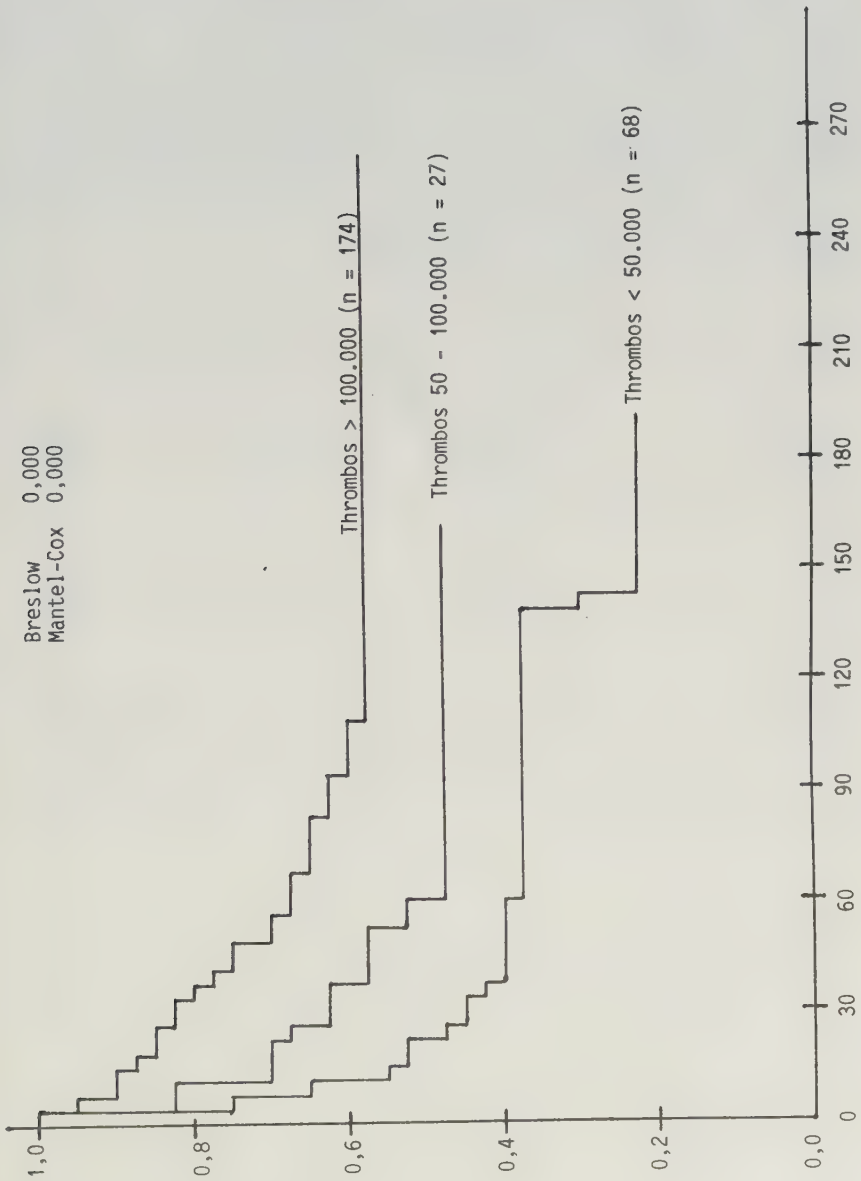


Abb. 43: Life-Table der Thrombozytenzahlen im Blut



6.3 Prognostische klinische und histologische Kriterien bei Markatrophie innerhalb des Gesamtkollektivs

6.3.1 Definition des Kollektivs

Von 287 Patienten der 374 des Gesamtkollektivs konnte in Erfahrung gebracht werden, ob sie verstorben sind oder nicht. Das Durchschnittsalter der Gruppe "lebt" betrug 53,541 Jahre und das der Gruppe "verstorben" 54,016. Eine Vorselektion nach dem Alter war somit auszuschließen.

6.3.2 Prognostische Bedeutung klinischer Parameter

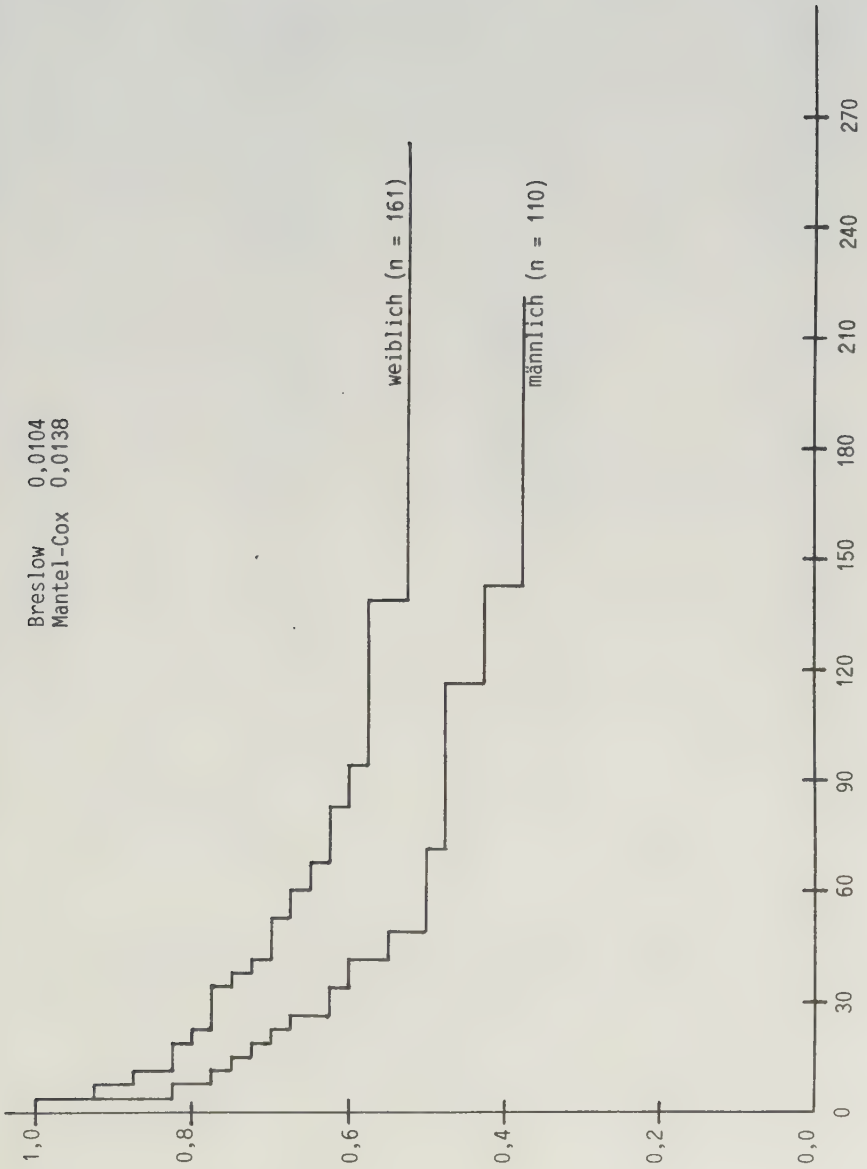
Geschlecht

Geschlecht	lebt n = 159	verstorben n = 128
weiblich	65,4 %	50,8 %
männlich	34,6 %	49,2 %

Tab. 89: Überleben und Geschlecht bei Markatrophie

Bei den männlichen Patienten war der Anteil der Verstorbenen höher als bei den weiblichen ($X^2 = 6,27$; $p = 0,012$). Die Life-Table bestätigt dies (Abb. 44): Weibliche Patienten lebten länger als männliche. Die statistischen Tests der Life-Table waren ebenfalls signifikant.

Abb. 44: Life-Table des Geschlechts



Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

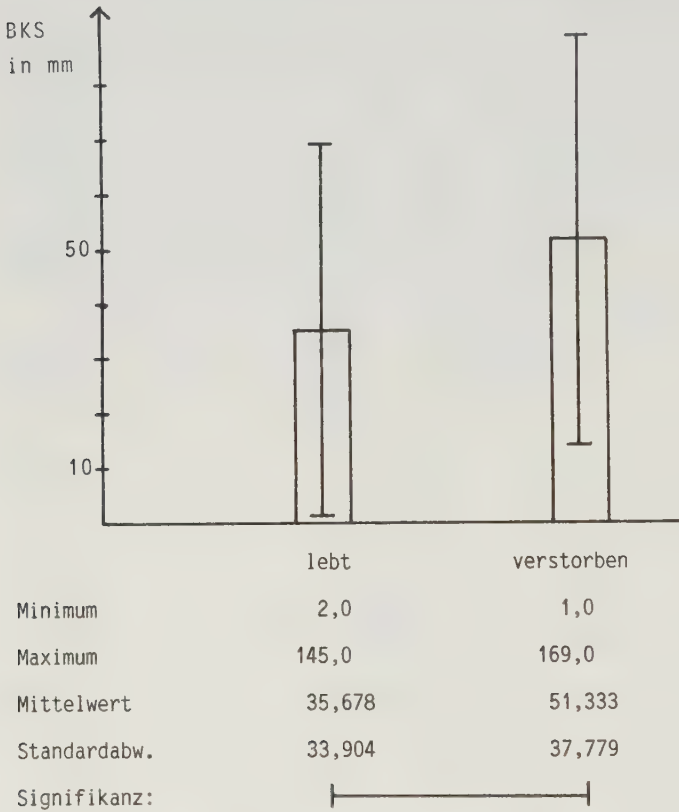
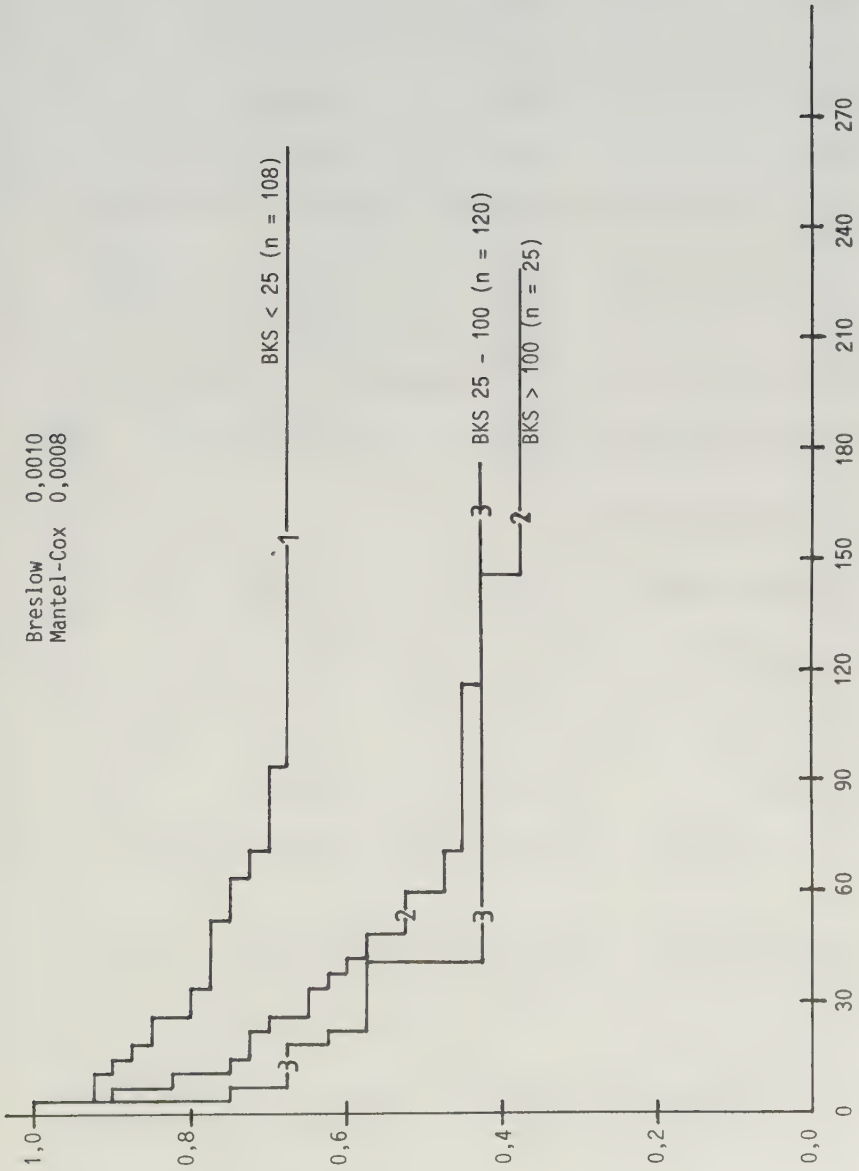


Abb. 45: Überleben und mittlere BKS der 1. Stunde bei Mark-atrophie

Beschleunigung der BKS korrelierte negativ mit dem Überleben ($p = 0,05$). Auch die Life-Table (Abb. 46) zeigt, daß Patienten mit niedriger BKS länger lebten. Zwischen den beiden Gruppen BKS 25 - 100 und BKS > 100 bestand hinsichtlich der Lebenserwartung kein Unterschied. Die statistischen Tests waren signifikant.

Abb. 46: Life-Table der BKS der 1. Stunde



Serumcalcium

Calcium	lebt n = 119	verstorben n = 77
erniedrigt	5,9 %	19,5 %
normal	88,2 %	74,0 %
erhöht	5,9 %	6,5 %

Tab. 90: Überleben und Calcium im Serum bei Markatrophie

In der Gruppe der Verstorbenen war der Serumcalciumspiegel häufiger erniedrigt als in der Gruppe der Lebenden ($X^2 = 8,87$; $p = 0,012$). Hinsichtlich eines erhöhten Calciumspiegels bestand zwischen beiden Gruppen kaum ein Unterschied.

6.3.3 Prognostische Bedeutung histologischer Parameter

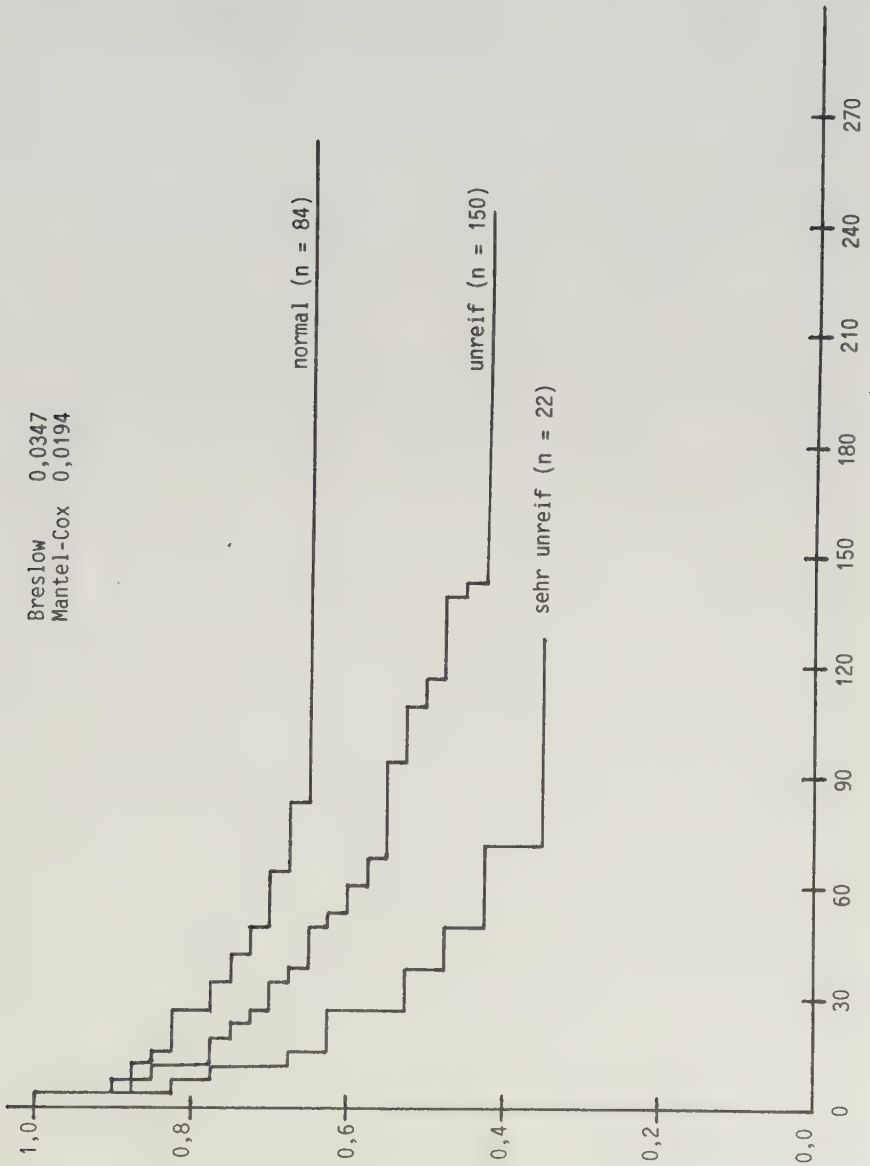
Erythrozytopoiesereife

Erythrozytopoiesereife	lebt n = 159	verstorben n = 128
nicht beurteilbar	3,1 %	9,4 %
normal	36,5 %	24,2 %
unreif	54,7 %	55,5 %
sehr unreif	5,7 %	10,9 %

Tab. 91: Überleben und Erythrozytopoiesereife bei Markatrophie

Die Erythrozytopoiesereife war in der Gruppe "verstorben" seltener als normal einzustufen ($X^2 = 10,56$; $p = 0,014$). Dies beruht auch darauf, daß bei mehr Fällen der Verstorbenenengruppe diese wegen zu starken Schwundes nicht beurteilbar war. Die Life-Table (Abb. 47) belegt deutlicher, daß die Überlebensrate um so geringer war, je unreifer sich die Erythrozytopoiese darstellte.

Abb. 47: Life-Table der Erythrozytopoiesereife



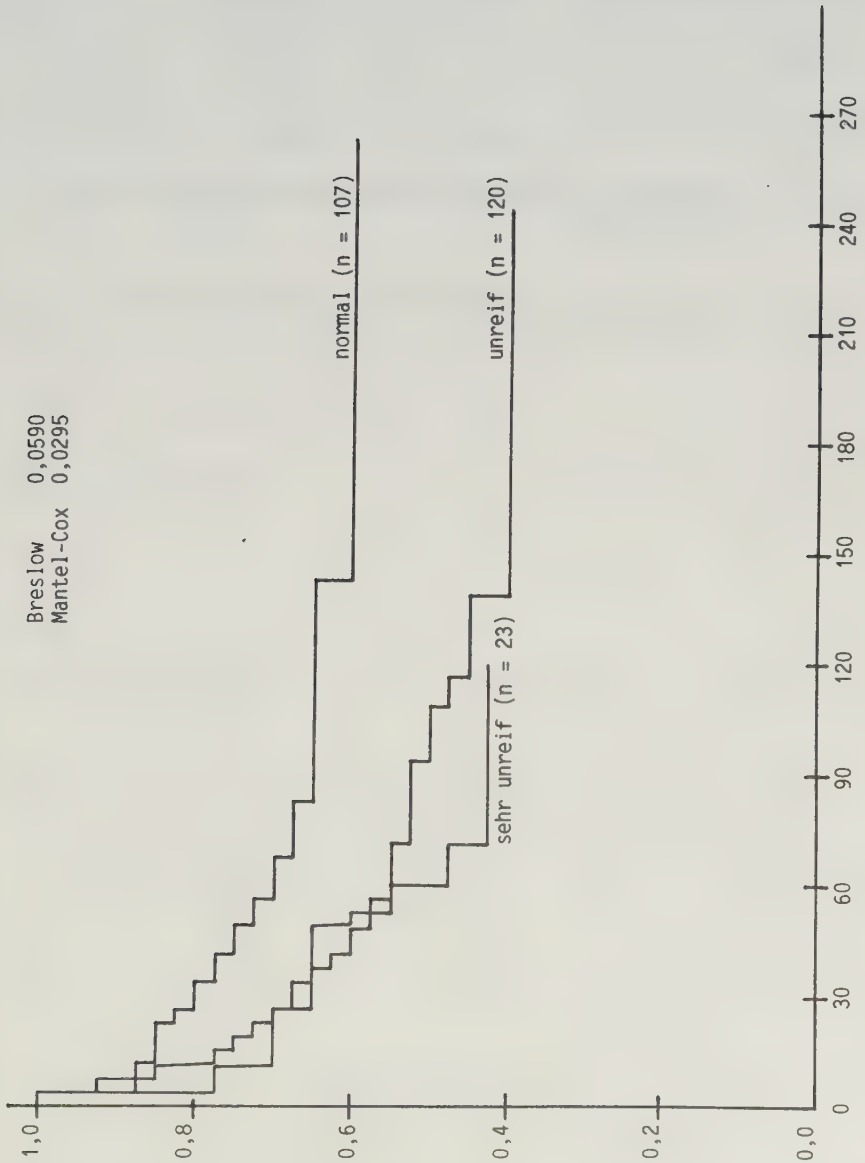
Granulozytopoiesereife

Granulozytopoiesereife	lebt n = 159	verstorben n = 128
nicht beurteilbar	3,8 %	13,3 %
normal	46,5 %	30,5 %
unreif	42,8 %	46,1 %
sehr unreif	6,9 %	10,2 %

Tab. 92: Überleben und Granulozytopoiesereife bei Mark-
atrophie

Zwischen Überleben und Reife der Granulozytopoiesereife bestehen ähnliche Beziehungen wie die in Tab. 91 gezeigten ($\chi^2 = 13,72$; $p = 0,003$). Die Life-Table (Abb. 48) zeigt, daß Patienten mit normal ausreifender Granulozytopoiesereife länger lebten.

Abb. 48: Life-Table der Granulozytopoiesereife



Megakaryozytopoiesemenge

Megakaryozytopoiesemenge	lebt n = 159	verstorben n = 128
normal	13,8 %	6,3 %
sehr erniedrigt	30,8 %	53,1 %
erniedrigt	55,3 %	40,6 %

Tab. 93: Überleben und Menge der Megakaryozytopoiese bei Markatrophie

Starke Verminderung der Megakaryozyten korrelierte mit kürzerem Überleben ($\chi^2 = 15,71$; $p = 0,000$).

Oedemvolumen

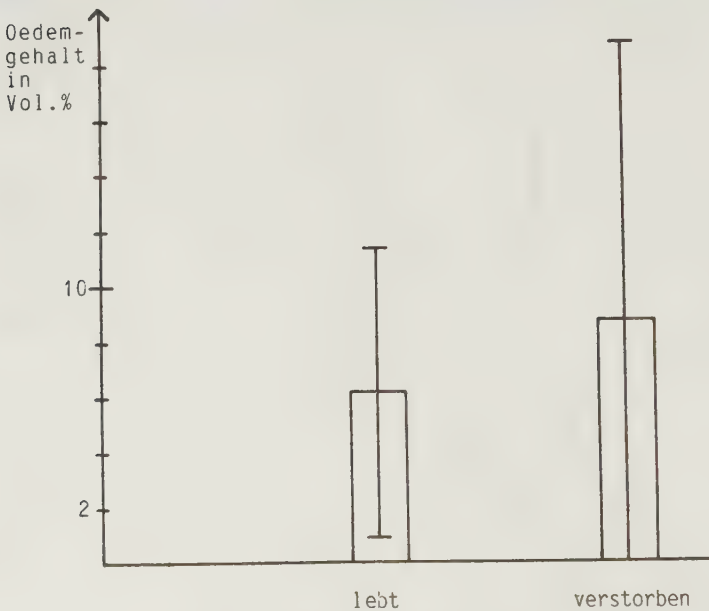


Abb. 49: Überleben und mittleres Oedemvolumen bei Markatrophie

	lebt	verstorben
Minimum	0,0	0,0
Maximum	23,0	59,0
Mittelwert	6,182	8,619
Standardabw.	5,331	10,039
Signifikanz:		

zu Abb. 49: Überleben und mittleres Oedemvolumen bei Mark-
atrophie

Die verstorbenen Fälle zeigten mehr Markoedem als die lebenden ($p = 0,05$).

Menge der eosinophilen Granulozyten

Menge der eosinophilen Granulozyten	lebt n = 159	verstorben n = 128
erniedrigt	14,5 %	29,7 %
normal	57,2 %	50,0 %
erhöht	28,3 %	20,3 %

Tab. 94: Überleben und Menge der eosinophilen Granulozyten bei Mark-
atrophie

In der Gruppe der Verstorbenen waren die eosinophilen Granulozyten doppelt so häufig vermindert als in der Gruppe der Überlebenden. In dieser Gruppe war umgekehrt nicht nur eine normale, sondern auch eine erhöhte Zahl eosinophiler Granulozyten häufiger anzutreffen ($\chi^2 = 10,25$; $p = 0,006$).

Anzahl der Mastzellen

Anzahl der Mastzellen	lebt n = 159	verstorben n = 128
erniedrigt	5,7 %	5,5 %
normal	62,3 %	45,3 %
erhöht	32,1 %	49,2 %

Tab. 95: Überleben und Anzahl der Gewebsmastzellen bei Markatrophie

Die Mastzellmenge war in der Gruppe der Verstorbenen häufiger erhöht als in der Gruppe der Überlebenden ($\chi^2 = 8,98$; $p = 0,011$).

Art der Phagozytose

Art der Phagozytose	lebt n = 159	verstorben n = 128
keine	54,1 %	43,0 %
Lipomakrophagen	32,1 %	47,7 %
Nukleophagozytose und anderes Material	13,8 %	9,4 %

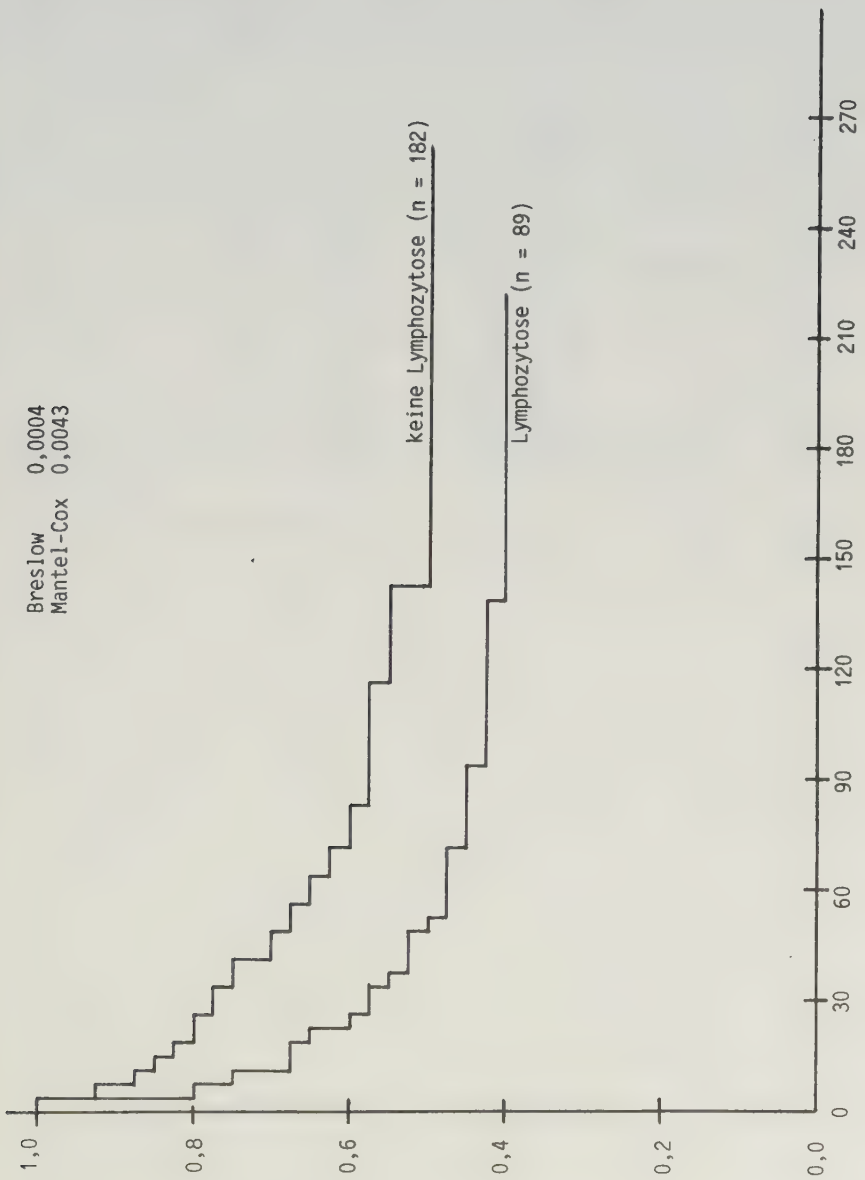
Tab. 96: Überleben und Art der Phagozytose

In der Gruppe der Verstorbenen waren Lipomakrophagen häufiger, Nukleophagen seltener ($\chi^2 = 7,39$; $p = 0,025$).

Lymphozytose

In einer Life-Table (Abb. 50) wurde untersucht, ob eine Markinfiltration mit Lymphozyten (es wurde hierbei nicht zwischen diffuser und nodulärer Lymphzellinfiltration unterschieden) mit der Prognose der Markatrophie korreliert. Dies war sowohl hinsichtlich der kürzerfristigen als auch der längerfristigen Sterberate der Fall.

Abb. 50: Life-Table der Lymphozytose des Markes



Veränderungen von arteriellen Kapillaren

Kapillarveränderungen (wie in Absatz 3 von Kapitel Patienten-
gut und Methodik beschrieben) korrelierten negativ mit dem
Überleben (Abb. 51).

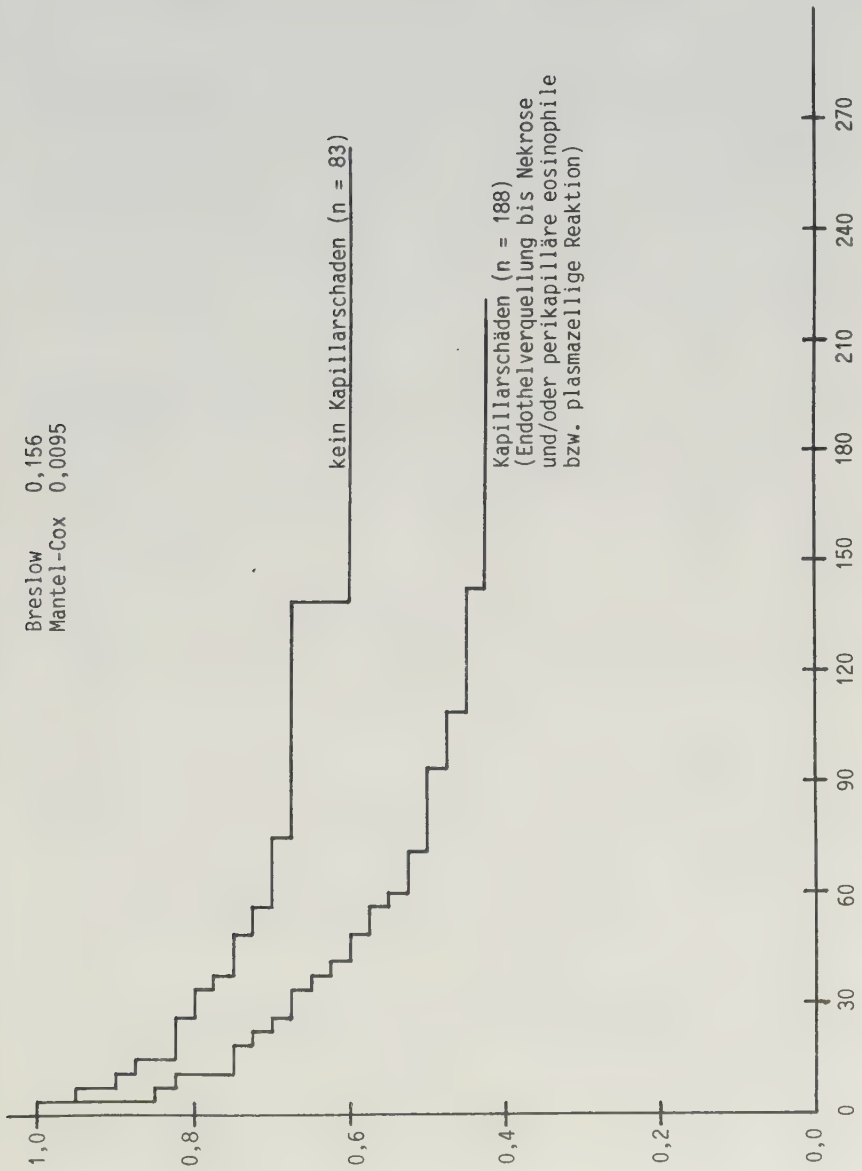
Siderinspeicherung

Siderinspeicherung	lebt n = 159	verstorben n = 128
keine oder vermindert	23,9 %	14,8 %
normal	42,8 %	43,0 %
vermehrt	29,6 %	31,3 %
stark vermehrt	3,8 %	10,9 %

Tab. 97: Überleben und Siderinspeicherung bei Markatrophie

In der Gruppe "verstorben" war die Siderinspeicherung häufiger vermehrt ($\chi^2 = 8,22$; $p = 0,042$).

Abb. 51: Life-Table der Kapillar-Veränderung des Markes



7. Untersuchungen an Fällen mit Überwiegen von Markatrophie gegenüber Osteopenie in der Biopsie und klinisch überwiegender Zytopenie-Symptomatik

7.1 Die Fälle, über die bisher berichtet wurde, waren vor allem unter dem Gesichtspunkt der Markatrophie ausgewählt worden (siehe Kapitel C. Patientengut und Methodik), um die Bedeutung dieses relativ häufigen Biopsiebefundes zu analysieren. Dabei hat sich bestätigt, daß Markatrophie und Osteopenie gemeinsam vorkommen; und zwar sowohl in Fällen, die klinisch von den Zeichen einer aplastischen Blutbildungsstörung geprägt sind als auch in Fällen, die klinisch-radiologisch als primäre Osteoporose imponieren. Nicht selten kommen beide Störungen gemeinsam vor. In der Regel tritt dann das aplastische Syndrom wegen seiner schweren Folgen in den Vordergrund, während der organpathologische Zusammenhang von Atrophie des Markorgans einerseits und der trabekulären Knochenstruktur andererseits unklar bleibt.

Es waren deshalb die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie auch noch in der Gegenüberstellung der Fälle zu überprüfen, die nach engeren Kriterien einem der beiden Krankheitsbilder a) Markatrophie oder b) Osteopenie zuzuordnen waren.

7.2 Auswahlkriterien

a) Dieser Gruppe wurden diejenigen Fälle zugeordnet, die über 30 Vol. % Fettgewebe in der Biopsie aufwiesen und weder unter 18 Vol. % Spongiosa in der Biopsie, noch eine radiologische Osteoporose und/oder klinische Diagnose Osteoporose hatten.

b) Dieser Gruppe wurden die Fälle des Restkollektivs zugeordnet.

7.3 Ergebnisse des Vergleichs

Klinische Daten	a)	b)
Fallzahl	n = 259	n = 115
Alter (Jahre)	50,0	59,2
Geschlecht	♀ 56,0 % ♂ 44,0 %	♀ 64,7 % ♂ 35,3 %
Hämoglobingehalt (g%)	10,1	12,9
Leukozyten/mm ³ in Tsd.	4,3	6,6
Thrombozyten/mm ³ in Tsd.	115,5	205,6
BKS der 1. Stunde	48,6	33,2
Symptombdauer bis zur Myelotomie	18,0 Monate	26,1 Monate
Kreatinin		
normal	88,3 %	86,4 %
erhöht	11,7 %	13,6 %
Lactatdehydrogenase		
normal	81,2 %	80,4 %
erhöht	18,8 %	19,6 %
Transaminasen		
normal	76,5 %	82,7 %
erhöht	23,5 %	17,3 %
Anteil der radiologischen Osteoporose	20,5 %	48,4 %
Überleben		
lebt	54,6 %	56,5 %
verstorben	45,4 %	43,5 %

Tab. 98: Klinische Daten des Vergleichs

Signifikante Unterschiede bestanden, wie durch die Gruppenauswahl zu erwarten war, zwischen beiden Gruppen hinsichtlich Hämoglobingehalt, Leukozyten- und Thrombozytenzahl im Blut, Anteil an radiologisch diagnostizierter Osteoporose. Ansonsten waren keine Signifikanzen hinsichtlich klinischer Daten erfaßbar.

Histologische Daten

Verteilungen	a)	b)	Mittelwerte	a)	b)
Plasmazellmenge			Spongiosa Vol. %	17,3	12,3
vermindert	3,1 %	0,0 %	Zellmark Vol. %	10,9	18,2
normal	31,7 %	45,1 %	Fett Vol. %	60,0	61,6
erhöht	62,5 %	54,0 %	Osteoid Vol. %	1,3	0,9
stark erhöht	2,7 %	0,9 %	Sinus Vol. %	1,8	1,4
Mastzellmenge			endostaler Sinus Vol. %	0,22	0,27
vermindert	6,9 %	1,8 %	Oedem Vol. %	8,4	5,5
normal	44,4 %	67,2 %	Für folgende unklassifizierten Parameter gelten diese Fallzahlen n = 65 n = 27		
erhöht	44,8 %	29,2 %			
stark erhöht	3,9 %	1,8 %			
Veränderungen der Arterien und Arteriolen					
normal	42,9 %	35,4 %	Arterienmenge	16,0	9,0
entzündlich verändert	32,4 %	49,6 %	Arteriolenmenge	39,0	26,7
degenerativ verändert	23,6 %	15,0 %	arterielle Kapillarenmenge	154,9	138,5
Nekrose	1,2 %	0,0 %	Sinusmenge	1378,8	1428,9
Veränderungen der arteriellen Kapillaren			endostale Sinusmenge	205,7	243,4
normal	23,2 %	41,6 %			
Endothelverquellung, Plasmozytose	73,4 %	54,9 %			
Nekrose	3,1 %	3,5 %			
eosinophil-lymphzellige Infiltrate	0,4 %	0,0 %			
Veränderungen der venösen Kapillaren					
normal	12,4 %	26,5 %			
Endothel-dissoziation	74,1 %	61,9 %			
Ektasie und Wandsklerose	13,5 %	10,9 %			

Tab. 99: Histologische Daten des Vergleichs

Die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Spongiosa- und Zellmarkvolumens ist wiederum mit der Gruppenauswahl erklärbar. Weitere Signifikanzen zeigten sich hinsichtlich der Plasmazellmenge, der Mastzellmenge und des Oedemvolumens, wobei jeweils erhöhte Werte in der Gruppe mit Überwiegen der Markatrophie häufiger auftraten. Entzündliche bzw. degenerative Veränderungen waren bezüglich der Arterien und Arteriolen bei Überwiegen der Osteoporose und bezüglich der arteriellen und venösen Kapillaren bei Überwiegen der Markatrophie signifikant häufiger. Für die übrigen Parameter ließen sich nicht zuletzt wegen der großen Standardabweichungen keine signifikanten Unterschiede ermitteln.

Sowohl die Ergebnisse des Vergleichs histologischer Daten, wie auch die des Vergleichs klinischer Daten befinden sich mit den Ergebnissen des Vergleichs mit und ohne Osteoporose aus Kapitel 3 weitgehend in Übereinstimmung.

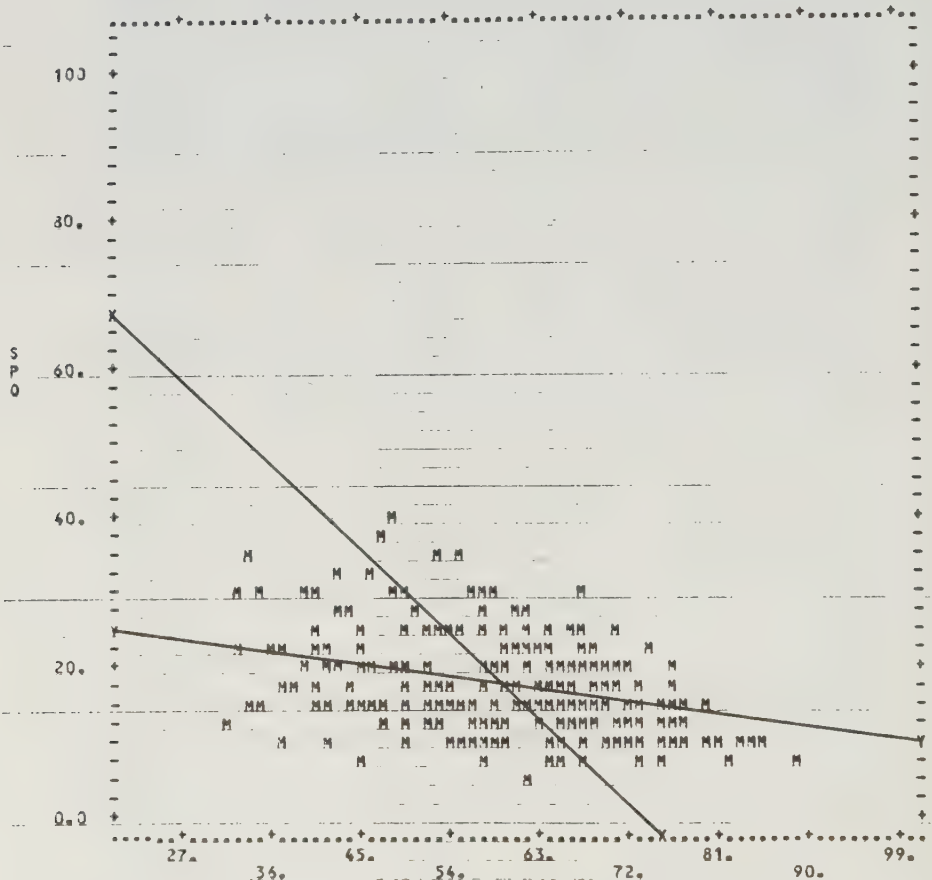
7.4 Bedeutende Korrelationen

In der Gruppe ohne schwere Osteopenien ergaben sich für folgende Parameter relevante Korrelationen:

Es bestand eine mäßige negative Korrelation zwischen der Fettmenge und der Spongiosamenge (Abb. 52). Die Fettmenge korrelierte des weiteren mit der Arterienmenge (Abb. 53) und der Arteriolenmenge (Abb. 54) mäßig negativ. Dies bedeutet, je weniger Fettvolumen ein Präparat zeigte, um so mehr Spongiosa, Arterien und Arteriolen enthielt es. Des weiteren zeigte sich, daß das Spongiosavolumen mäßig negativ mit dem Sinusvolumen korrelierte, also je mehr Spongiosa vorhanden war, desto weniger Sinus waren zu erkennen (Abb. 55). Im Vergleich dazu, zeigte sich im Gesamtkollektiv lediglich eine mäßige negative Korrelation zwischen Fett und Spongiosavolumen (Abb. 57). Der Gefäßmengenvergleich wies darauf hin, daß sowohl im Gesamtkollektiv wie

auch im ausgewählten Fallkontingent eine mäßige positive Korrelation zwischen Arterien und Arteriolen bestand (Abb. 58, Abb. 56).

Abb. 52: Korrelation Fettmenge/Spongiosamenge



N = 359
R = -.3960
P(R) 0.000

	MEAN	ST.DEV.	REGRESSION LINE	RES.MS.
X	59.957	12.560	$X = -.78158 * Y + 73.487$	133.46
Y	17.312	6.3720	$Y = -.20121 * X + 29.376$	34.357

XVAR = 52 FET VS. YVAR = 50 SPO GROUP=MA SYMBOL=M

Abb. 53: Korrelation Fettmenge/Arterienmenge

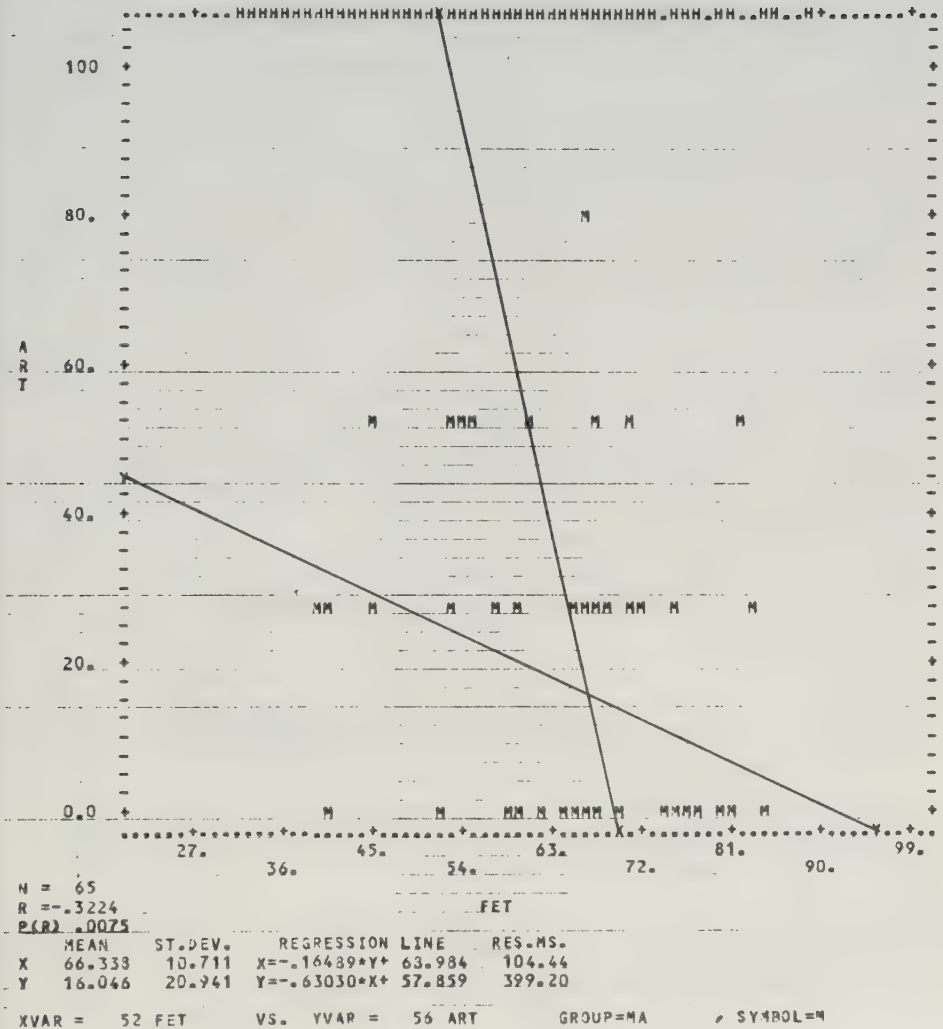


Abb. 54: Korrelation Fettmenge/Arteriolenmenge

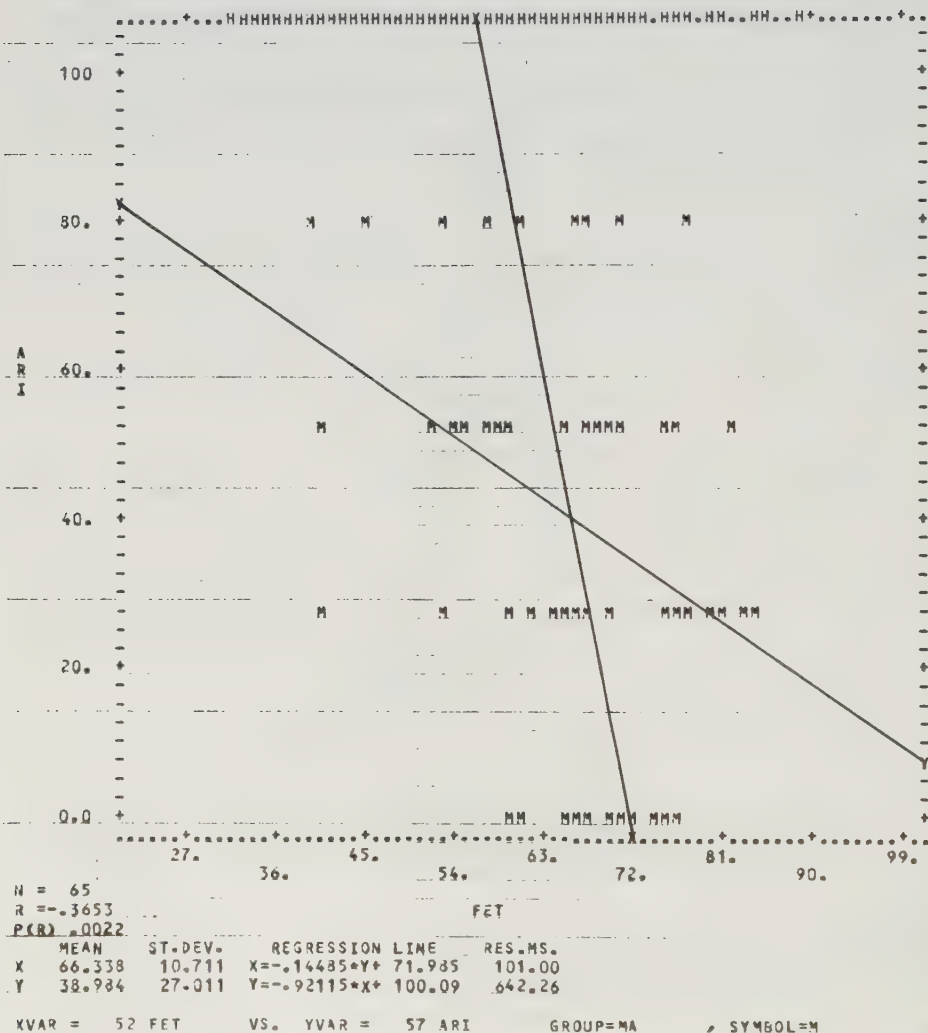


Abb. 55: Korrelation Spongiosamenge/Sinusmenge

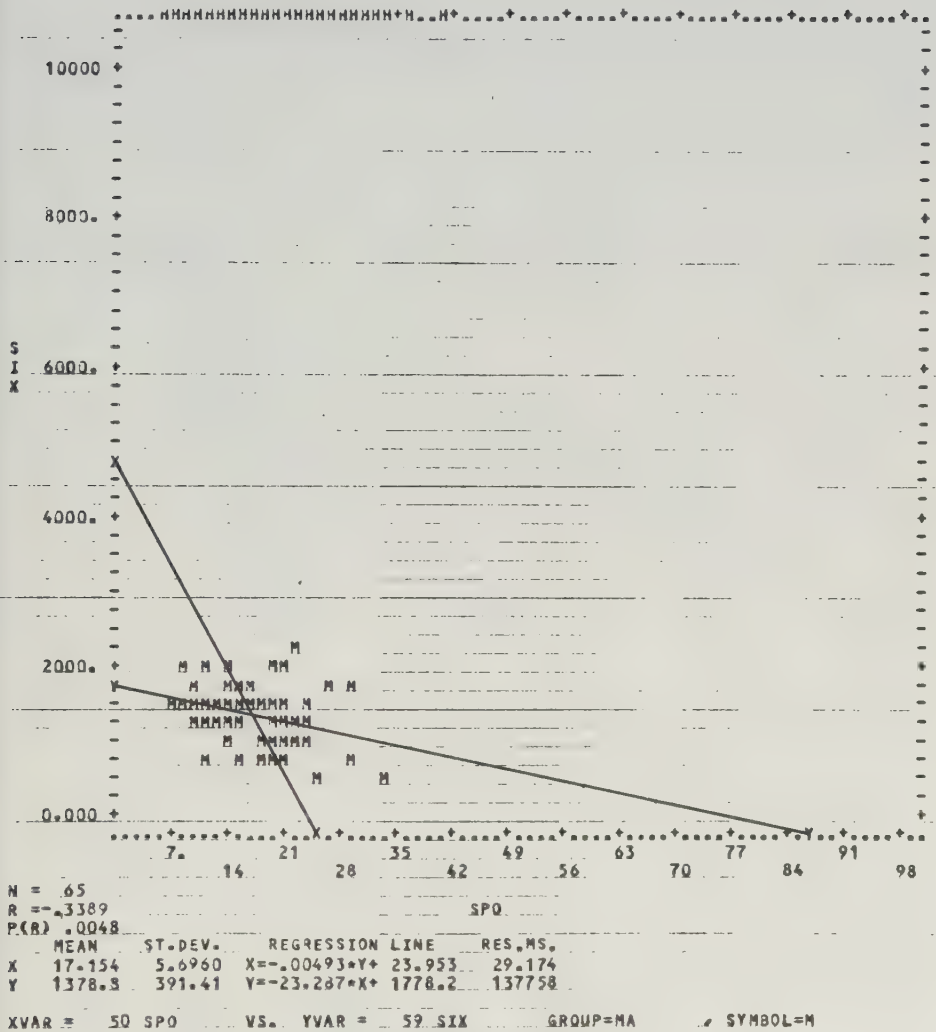


Abb. 56: Korrelation Arterienmenge/Arteriolenmenge

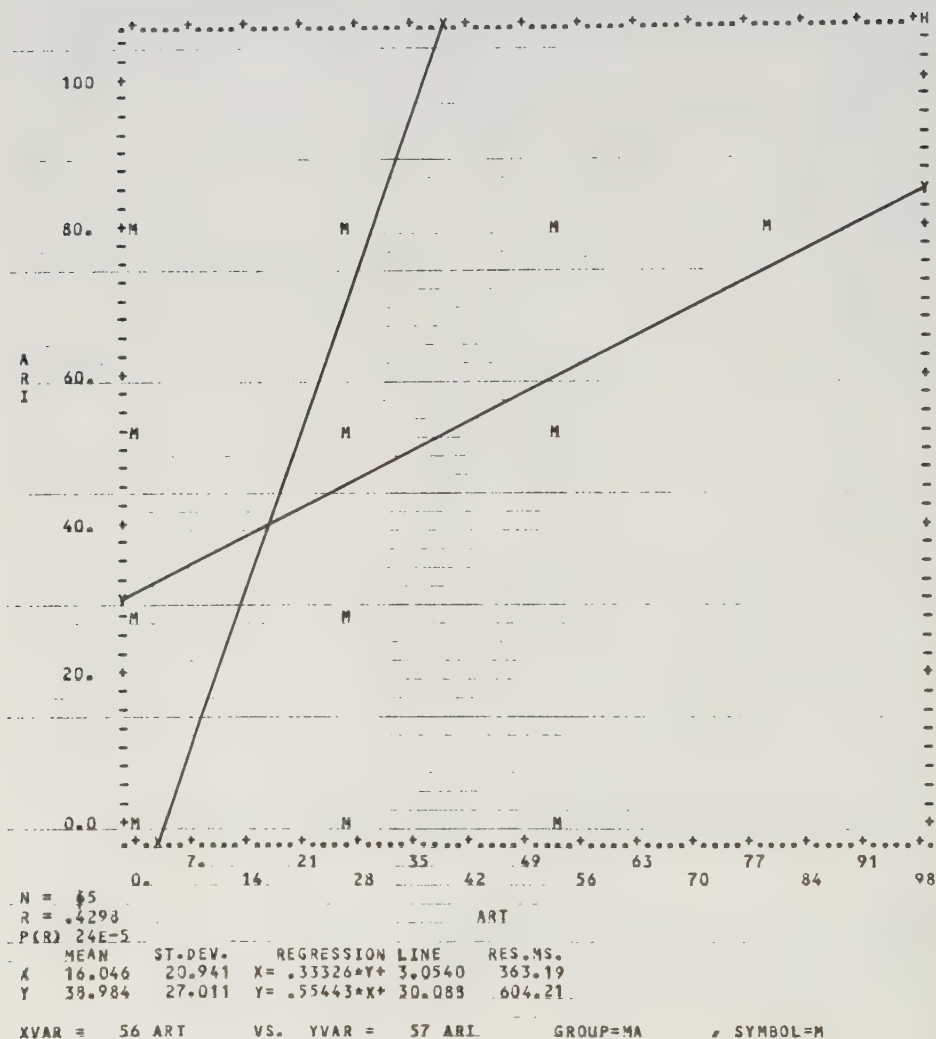
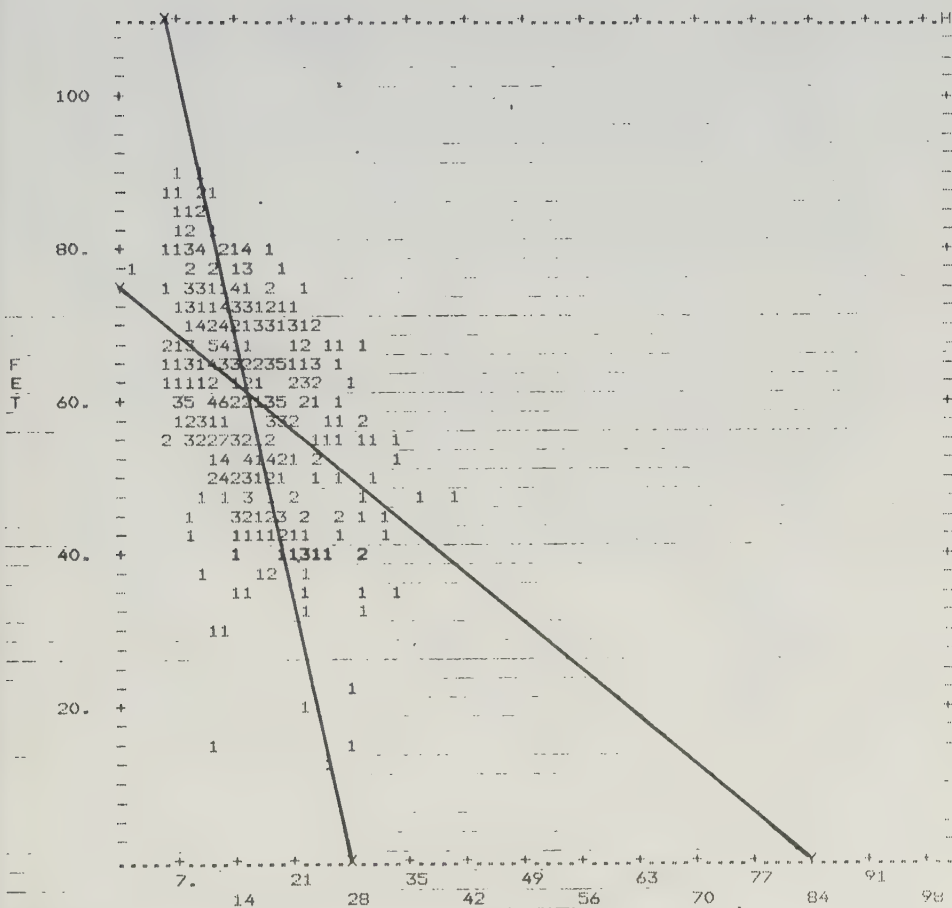


Abb. 57: Korrelation Fettmenge/Spongiosamenge im Gesamtkollektiv

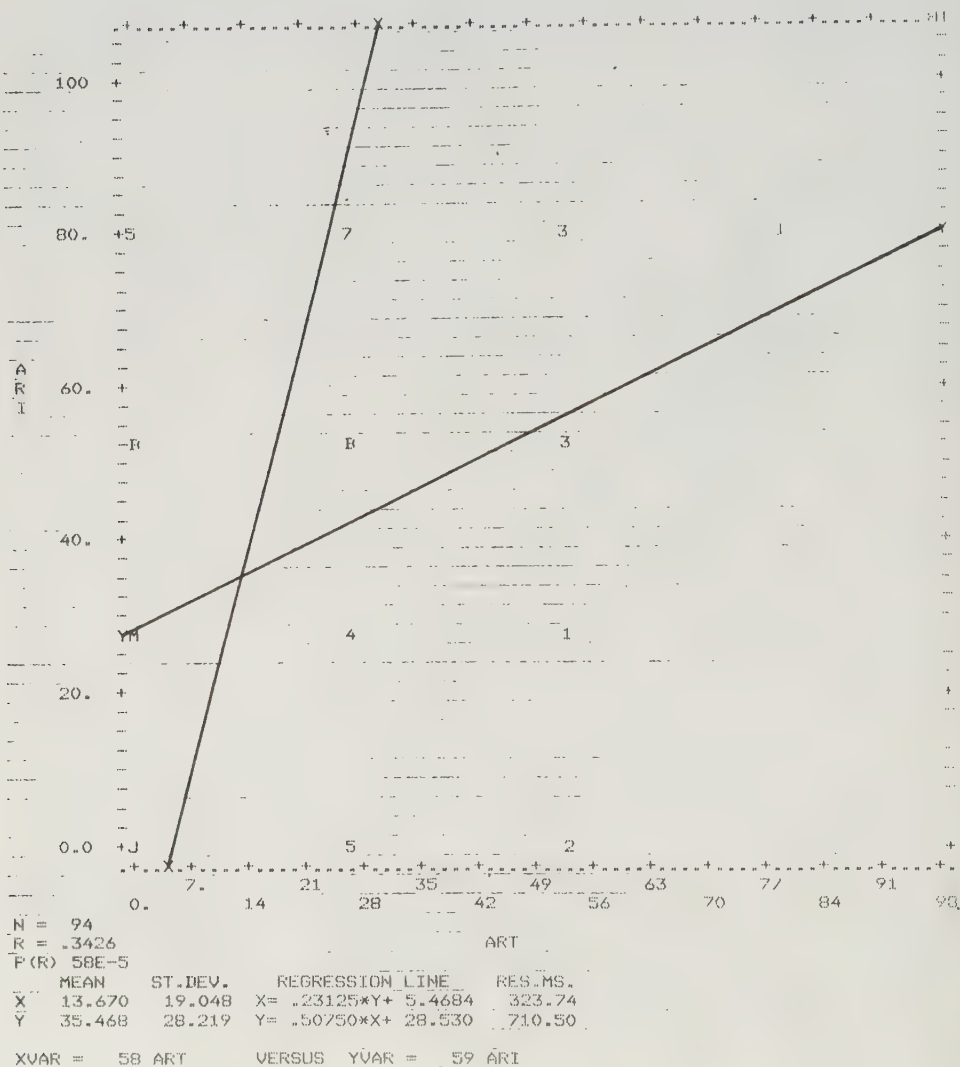


N = 374
R = -.4278
P(R) 0.000

	MEAN	ST.DEV.	REGRESSION LINE	RES.MS.
X	15.791	6.4754	$X = -.20570 * Y + 28.231$	34.350
Y	60.477	13.467	$Y = -.88963 * X + 74.525$	148.56

XVAR = 52 SPD VERSUS YVAR = 54 FEI

Abb. 58: Korrelation Arteriolen-/Arterienmenge im Gesamtkollektiv



E. Diskussion

Der altersabhängige gemeinsame Schwund von Knochenmark und Knochen im Bereich des Stammskelettes ist schon frühzeitig bemerkt worden (110, 113, 114). Eine "primäre" Form wurde hypothetisch zu den "myelogenen Osteopathien" gerechnet (65, 101). Trotzdem finden sich bisher nur wenige systematische Untersuchungen dieses nicht nur altersphysiologischen Zusammentreffens (17, 20, 31, 32, 41, 44, 92, 133). Die Einführung der Beckenkammbiopsie hat dazu der Klinik neue Wege eröffnet. Wer sie beschreiten will, muß prüfen, ob Markatrophie bzw. Osteopenie in einer kleinen Gewebeprobe entsprechende und klinisch gewichtige Veränderungen im gesamten Stammskelett anzeigen. Dazu sind nur Fälle geeignet, in denen sich andere primäre Knochen- oder Knochenmarkskrankheiten, bzw. Stoffwechselstörungen mit bekannten Folgen für Mark- und Knochengewebe, oder zytostatische Medikamentenwirkungen ausschließen lassen. Eine weitere Beschränkung meiner Untersuchungen an einem vorgegebenen Biopsiematerial ergab sich aus der notwendigen Auswahl nach der Biopsiequalität und den verfügbaren klinischen Informationen. Damit verblieben Beckenkammbiopsien von 374 Patienten in der Untersuchung, ergänzt durch 25 Fälle mit Verlaufsbiopsien. Die Bedingungen der mikroskopischen Auswertung waren durch die gleichartige histologische Verarbeitung zu Semi-Dünnschnitten nach unentkalkter Methacrylateinbettung besonders gut. Für Merkmale mit sehr variabler Ausprägung wurde der Weg der semiquantitativen Erfassung nach Einarbeitung in ein normales Vergleichsmaterial gewählt. Für die statistische Analyse solcher Daten gilt der Vorbehalt subjektiver und objektiver Fehler im besonderen Maße. Die Volumina von blutbildendem Knochenmark, Fettgewebe, Ödem, größeren Marksinus, Knochenbälkchen und Osteoid wurden nach der

Punktzählmethode bestimmt und mit vorgegebenen Normalwerten verglichen, entsprechend dem Vorgehen von Burkhardt, Delling, Demmler, Schenk und Merz (21, 26, 31, 38, 40, 43, 44, 121). Die Querschnitte von Knochenmarksgefäßen wurden bei mittlerer Mikroskopvergrößerung pro Gesichtsfeld gezählt und auf 100 mm² Markfläche umgerechnet, wie früher beschrieben (24, 32, 40, 42, 43, 44). Die aus anatomischen Gründen unvermeidliche Unsicherheit der Erfassung von kleinsten Sinuskapillaren oder von größeren Sinus mit gelockertem Endothelzusammenhang muß bei der Bewertung berücksichtigt werden. Dasselbe gilt für die geringe Anzahl von Arterienquerschnitten, die durch unregelmäßige Verteilung im Probenausschnitt erheblich schwankt (44).

Zunächst wurden am gesamten Material 4 verschiedene Schweregrade von Markatrophie (volumetrisch bestimmt) in Beziehung gesetzt zu anderen histologischen Merkmalen und klinischen Befunden. Dabei zeigt sich im Vergleich zur Norm in allen 4 Gruppen in der Biopsie eine Verminderung der Volumina von Knochenbälkchen einschließlich Osteoid und Marksinus neben Volumenvermehrung von Fettgewebe und Ödem. Generell vermehrt waren Merkmale, die als Ausdruck von Entzündungs- bzw. Immunreaktion aufgefaßt werden können: Kapillarveränderungen und Vermehrung von Plasmazellen mit Russell-Körperchen, Lymphozyten, Gewebsmastzellen und Makrophagen mit Phagozytose und Siderineinlagerung.

Der Vergleich der Markatrophiegruppen untereinander zeigt mit zunehmender Schwere der Markatrophie im Schnittbild eine zunehmende Unreife der Hämatopoiese bei besonders deutlicher Verminderung von Megakaryozyten und eosinophilen Granulozyten. Auch die generell vermehrten Makrophagen nehmen ab; Mastzellen, interstitielles Ödem und diffus verteiltes Fettgewebe nehmen zu. Neben diesen signifikanten Unterschieden findet sich tendenziell eine Zunahme von Plasmazellen ohne Russell-Körperchen, von diffus verteilten Lymphozyten bei Rückgang von nodulären Lymphzellansammlungen, ein Rückgang

von aktivem Knochenumbau und eine Zunahme von Erythrozyten-Austritten aus Marksinus. Diese Tendenz setzt sich nur fort bis zur Gruppe mit totaler Markatrophie, in der zellarmes Fettgewebe überwiegt. Signifikante Beziehungen zwischen dem Schweregrad der Markatrophie und klinischen Daten bestehen für niedrigeres Durchschnittsalter der schwereren Fälle und höheres Durchschnittsalter bei nur partieller Markatrophie, für niedrigere Blutwerte von Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten, sowie für höhere Werte von Bilirubin und Serum-eisen. Tendenzielle Veränderungen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Markatrophie deuten sich an für die höhere Frequenz von Panzytopenie bei totaler und von Mono-Zytopenie bei partieller Markatrophie, für die Beschleunigung der Blut-senkungsgeschwindigkeit und für die Häufigkeit von Blutungs-komplikationen. Radiologische und klinische Zeichen von Osteoporose und der Anteil weiblicher Patienten waren Häufiger bei partieller als bei totaler Markatrophie. Im gesamten Material waren Frauen häufiger vertreten als Männer. Umso bemerkenswerter erscheint das Überwiegen des männlichen Geschlechts (und des jüngeren Lebensalters) bei totaler Markatrophie.

Diese Feststellungen lassen darauf schließen, daß Markatrophie in der Beckenkammbiopsie kein Zufallsbefund ist. Die allgemeinen Beziehungen zu Blutbildveränderungen und besonders ihre Abhängigkeit vom Grad der Markatrophie machen ursächliche Beziehungen wahrscheinlich; sie sprechen für die Aussagekraft des lokalen Biopsiebefundes hinsichtlich der gesamten Hämatopoiese. Daneben zeigen sich entzündliche Zellveränderungen, die erst mit der vollständigen Markverödung abnehmen, während der Ödemgehalt noch zunimmt. Dies läßt an die Möglichkeit der pathogenetischen Beteiligung von Entzündungs- bzw. Immunvorgängen denken, die erst in einem Endstadium (mit Erlöschen der Stammzellproliferation ?) abklingen. Vielleicht ist es auch nicht bedeutungslos, daß die noduläre lymphoide Hyperplasie vor allem in

den Fällen mit geringerer Markatrophie vorkommt, während bei zunehmender Markatrophie eine diffuse lymphzellige Infiltration gefunden wird. Unsicher ist allerdings, ob unsere Gruppen als mehr oder weniger entwickelte Stadien ein- und derselben Krankheit angesehen werden dürfen. Die unterschiedliche Geschlechtsverteilung zwischen schweren und leichten Fällen und das reziproke Verhalten von Markatrophie und Osteopenie bei diesen (bei grundsätzlicher Konkordanz) könnten die Folge verschiedener Störungen sein.

Um direkte Beziehungen zwischen Markatrophie und Blutzytopenie zu überprüfen, wurde die Gegenprobe gemacht: Bei Einteilung der Fälle in vier Gruppen: ohne Zytopenie, Mono-Zytopenie, Bi-Zytopenie und Pan-Zytopenie zeigen sich mit den vorigen weitgehend identische Ergebnisse, ergänzt um signifikante Beziehungen zwischen dem Grad von Zytopenie und Siderin-Akkumulation in Makrophagen, Erythrozyten-Austritten aus Marksinus, beschleunigter Blutsenkungsgeschwindigkeit und Erhöhung der Serumwerte von Eisen, Transaminasen und Laktatdehydrogenase. Damit werden die zuvor gezogenen Schlüsse bekräftigt.

Aplastische Anämie wird klinisch als Krankheitseinheit betrachtet. Um deutlicher zu machen, ob die Knochenmarkveränderungen bei dieser Krankheit grundsätzlich oder eher graduell von der Markatrophie ohne Panzytopenie verschieden sind, wurden je 50 Biopsien mit gleichen Anteilen männlicher und weiblicher Patienten aus der Gesamtzahl der Fälle einander gegenübergestellt, die durch Panzytopenie einerseits und das Fehlen von Zytopenie andererseits verschieden waren. Signifikante histologische Unterschiede der Panzytopenie-Gruppe bestanden in geringerer Menge und Reife der Granulozytopoiese, Verminderung der Megakaryozytenzahl und stärker ausgeprägter Sinuswand-Schädigung, Mastozytose, Siderose und Ödem. Ähnlich zu den

früheren Vergleichen war in der Gruppe mit Panzytopenie das Knochenvolumen seltener vermindert und das Fettgewebsvolumen weniger stark vermindert als bei Markatrophie ohne Panzytopenie. Tendenziell waren in der Panzytopenie-Gruppe auch Menge und Reife der Erythrozytose geringer und weitere Entzündungszeichen, wie Plasmazellvermehrung mit Russell-Körperchen, Kapillarveränderungen und diffuse Lymphzellinfiltration häufiger. Unter den klinischen Daten waren vor allem das niedrigere Durchschnittsalter, die höhere Blutsenkungsgeschwindigkeit, die höheren Serumwerte von LDH und Eisen und die höhere Frequenz von Transfusionsbehandlung signifikant. Es ergeben sich somit keine Anhaltspunkte für eine grundsätzliche Verschiedenheit der Knochenmarksveränderungen bei Markatrophie mit und ohne das Krankheitsbild der aplastischen Anämie.

Analysiert man unser Material ausgehend von einer (grösseren) Gruppe mit und einer (kleineren) Gruppe ohne Osteopenie, so bestätigt sich die reziproke Beziehung von Markatrophie und Osteopenie: Wenn nur partielle Markatrophie vorliegt, ist Osteopenie deutlicher und häufiger als bei totaler Markatrophie bei grundsätzlich korreliertem Vorkommen beider. Für dieses Verhalten hat sich keine Erklärung gefunden; die Hypothese einer Störung der gemeinsamen Mikrozirkulation, bei konkurrierender Partizipation der Gewebe, konnte weder gestützt noch widerlegt werden. Im übrigen waren, ebenfalls in Übereinstimmung mit den vorigen Vergleichen, Entzündungszeichen im Mark, wie Ödembildung und Vermehrung von Plasmazellen, Mastzellen und Lymphozyten in der Gruppe mit Osteopenie seltener, Blutzytopenie gleichfalls seltener und das Durchschnittsalter höher. Eine Beteiligung der im entsprechenden Lebensalter besonders häufigen postmenopausischen Osteoporose an diesen Verhältnissen wird durch den fehlenden Geschlechtsun-

terschied zwischen diesen beiden Gruppen unwahrscheinlich. Trotzdem war die Möglichkeit, daß Gruppen mit unterschiedlicher Pathogenese und nur zufällig gemeinsamer Atrophie von Mark- und Knochengewebe in unserem Material enthalten sein konnten, nicht ganz ausgeräumt. Auch die mit Kontrollbiopsien über längere Zeit beobachteten Fälle lassen nicht eindeutig das Vorliegen ein und derselben Störung, die mit partieller Markatrophie beginnt und mit totaler Atrophie und Aplastischer Anämie enden muß, belegen.

Es wurde deshalb nochmals eine Gruppe mit ausgeprägter Markatrophie und zugleich möglichst geringer Osteopenie den übrigen Fällen gegenübergestellt und nach den bereits genannten Merkmalen verglichen. Daß sich dabei außer unterschiedlicher Blutzytopenie und klinischer Osteoporose keine Verschiedenheiten ergaben, unterstützt diese Spekulation nicht.

Da die individuelle Überlebensprognose einer Krankheit von zahlreichen Faktoren einschließlich der Therapie abhängt, bleibt die klinische Bedeutung selbst einer statistisch signifikanten Korrelation zwischen Sterberate und einzelnen Merkmalen immer unsicher. Nachdem es gelungen ist, in einer verhältnismäßig großen Zahl der untersuchten Fälle Nachricht über das Überleben zu erhalten, können die Ergebnisse der statistischen Analyse aber doch zur Unterstützung der praktischen Bedeutung der Knochenmarksbefunde beitragen: Es erweisen sich der Grad der Markatrophie und dabei die Unreife der Hämatopoiese mehr als die Verminderung der einzelnen Zelllinien als prognostisch ungünstige Zeichen. Dasselbe gilt von verminderter Phagozytose und von Vermehrung von Mastzellen und Lymphozyten, sowie von Kapillarveränderungen im Knochenmark. Für Gruppen mit unterschiedlichem Grad von Osteopenie ergeben sich keine prognostischen Unterschiede. Daß

diese Ergebnisse nicht isoliert betrachtet werden dürfen, zeigt sich an den parallelen Prognose-Beziehungen von unterschiedlichen Graden von Blut-Zytopenie, unter denen sich wiederum die Hämoglobinwerte und Thrombozytenzahlen prognostisch am deutlichsten abheben. Ob die ungünstige prognostische Korrelation der beschleunigten Blutsenkungsgeschwindigkeit als Folge der Anämie oder entzündlicher Vorgänge anzusehen ist, bleibt offen. Ersteres ist wahrscheinlicher, denn Veränderungen der Serumelektrophorese standen in keiner Beziehung zu den hier geprüften Parametern von Markatrophie oder Blut-Zytopenie. Die Vermehrung von Siderin-Einlagerung in der Biopsie und die Erhöhung des Serum-Eisens in den korrelierten, schwereren Fällen beider Kategorien spricht für die Annahme einer Eisenverwertungsstörung bei Erythro-Aplasie. Die Mitwirkung von Transfusionsbehandlung und von Hämolyse (erhöhte LDH- und Serumbilirubinwerte) ist nicht auszuschließen. Te Velde et al. (135) haben die besondere prognostische Bedeutung entzündlicher interstitieller Infiltrate des Knochenmarkes bei Aplastischer Anämie betont. Unsere Ergebnisse stehen damit nicht in Widerspruch, erlauben aber keine Trennung von entzündlicher Markinfiltration mit Ödem und Kapillarveränderungen, Reifungsstörung der Hämatopoiese, und Blut-Zytopenie. Als prognostische Indikatoren erscheinen diese wahrscheinlich auch pathogenetisch verbundenen Faktoren gleichwertig. Daß auf das Knochenmark beschränkte Immunreaktionen dabei eine primäre Rolle spielen, erscheint nicht ausgeschlossen. Die klinischen Befunde und Diagnosen unserer Fälle ergeben dazu keine weiteren Hinweise. Toxische Einflüsse dürften, soweit sich das katamnestisch feststellen ließ, in der Mehrzahl der Fälle keine Rolle gespielt haben.

F. Zusammenfassung

Statistische Analysen von histologischen und klinischen Befunden bei 374 Kranken mit auffallender Knochenmarksatrophie in der Beckenkammbiopsie. Die Knochenmarksatrophie, insbesondere die Reifungsstörung der Hämatopoiese, erweist sich darin sowohl absolut als auch graduell als das Korrelat von Blut-Zytopenie bzw. Panzytopenie. Histologische und klinische Befunde von kompensierten oder zytopenischen markatrophischen Störungen einerseits und des Vollbildes der aplastischen Anämie mit totaler Markatrophie andererseits unterscheiden sich nur graduell. Eine unterschiedliche Pathogenese wird mit den angewandten einfachen lichtmikroskopischen Methoden nicht deutlich. Entzündliche Veränderungen im Knochenmark kommen in den klinischen Befunden nicht zum Ausdruck. Sie korrelierten aber mit dem Grad der Markatrophie und Zytopenie, ausgenommen in den Fällen mit totalem Markersatz durch Fettgewebe. Die Ursache für dieses ungewöhnliche Verhalten ist unbekannt. Eine mögliche Erklärung besteht im Erlöschen primärer Autoimmunreaktionen im Knochenmark zugleich mit dem durch sie hervorgerufenen Stillstand der Proliferation oder Nidation von Stammzellen. Mit der Knochenmarkatrophie ist die Atrophie des trabekulären Knochengerüsts statistisch positiv korreliert, im Extrem beider Fälle aber kehrt sich diese Korrelation um. Für die Annahme, daß dieses unterschiedliche Verhalten auf verschiedenartigen Störungen beruht, spricht der Alters- und Geschlechtsunterschied dieser extremen Gruppen. Weitere Belege dafür ließen sich nicht erbringen. Dessen ungeachtet finden sich Anhaltspunkte für Mikrozirkulationsstörungen in Form von Kapillarschäden und Verminderung der Marksinus, die ein pathogenetisches Glied zwischen der Atrophie beider, durch Lokalisation und Blutversorgung

verbundener, Gewebe darstellen können. Die enge Beziehung zwischen klinischen und histologischen Befunden wird unterstrichen durch parallele Korrelationen beider mit der Überlebensprognose. Damit wird die klinische Bedeutung des Biopsiebefundes und der Unterscheidung zwischen partieller oder totaler Markatrophie bestätigt. Die Möglichkeit unterschiedlicher ätiologischer und/oder klinischer Verlaufsformen wird dadurch nicht berührt. Die unterschiedliche Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Fälle und die Verlaufskontrollen machen solche eher wahrscheinlich. Als Indizien für ungünstigen bzw. akuten Verlauf kommen vor allem der Grad der Reifungshemmung der Hämatopoiese und der Mark-Entzündungsreaktion in Frage. Diese Feststellungen lenken weitere Untersuchungen der auffälligen gemeinsamen Atrophie von blutbildendem Knochenmark und spongiösem Knochen, die so schwere Krankheitsbilder wie die Aplastische Anämie bzw. die primäre Osteoporose auszeichnet, in die Richtung der Analyse der beiden Geweben gemeinsamen Mikrozirkulation.

G. Literaturverzeichnis

1. ABDON NI e.a.: Heterogeneity of pathogenetic mechanisms in aplastic anemia: Efficacy of therapy based on in vitro results. Ann. Int. Med. 95, 43-50 (1981)
2. ALBRIGHT F e.a.: Postmenopausal osteoporosis. Trans. Ass. Amer. Phycns 55, 298 (1940)
3. ALLYN BL e.a.: Med. Clin. North Am. 45, 553-561 (1961)
4. ALTER BP e.a.: Classification and aetiology of aplastic anaemias. Clin. Haematol. 7, 431-465 (1978)
5. BALLARD HJ: Alcohol-associated Pancytopenia with Hypocellular Bone Marrow. Am. J. Clin. Pathol. 73, 830-834 (1980)
6. BARTL R e.a.: Rationelle Beckenkammbiopsie. Klin. Wschr. 56, 545-550 (1978)
7. BARTL R e.a.: Diabetische Osteomyelopathie: Histobiopsische Befunde am Knochen und Knochenmark bei Diabetes Mellitus. Klin. Wschr. 56, 743-754 (1978)
8. BEICKERT A: Chron. idiopathische Panmyelopathien mit positiven LE-Phänomen (lupoide Panmyelopathie). Med. Klinik 63, 367 (1968)
9. BENESTAD HB: Aplastic Anaemia: Considerations on the pathogenesis. Acta Med. Scand. 196, 255-262 (1974)
10. BERNARD I, NAJEAN Y: Prognosis and evolution of the idiopathic pancytopenias. Series Haemat. 5, 1-17 (1965)
11. BÖTTIGER LE: Epidemiology and aetiology of aplastic anemia in: HEIMPEL H, HEIT W: Drug induced aplastic anaemia: Clinical Aspects. Clin. Haematol. 9, 641-662 (1980)
12. BRODY JI e.a.: Bone marrow needle-biopsy. Am. J. Med. Sci. 238, 140-145 (1959)
13. BRÜSCHKE G e.a.: Über einige Probleme der senilen Osteoporose unter internistischer sowie geriatrischer Sicht. 2. Symposium der Gesellschaft Osteologie der DDR, Rostock (1969)

14. BURKHARDT R: Die klinische Histologie der normalen und pathologischen Erythropoese im menschlichen Knochenmark. Folia hämat., Neue Folge 9, 353-365 (1964)
15. BURKHARDT R: Technische Verbesserungen und Anwendungsbereich der Histo-Biopsie von Knochenmark und Knochen. Klin. Wschr. 44. Jg., 6, 326-334 (1966)
16. BURKHARDT R: Zytologie und Histologie des menschlichen Knochenmarkes. Hämatol. Bluttransf. 4, 11-29 (1967)
17. BURKHARDT R, DEMMLER K: Altersveränderungen von Knochenmark und Knochen. Z. f. Geront. 5, 263-276 (1969)
18. BURKHARDT R: Altersveränderungen des Knochenmarkes in MARX R, THIES HA: Alter und Blutgerinnung, XIII. Symposium über Blutgerinnung, S. 77-84, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1970)
19. BURKHARDT R: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1970)
20. BURKHARDT R, DEMMLER K: The vascularization of the bone marrow in aplastic anaemia. 1st Meeting Europ. Devis. Int. Soc. Haematology, Mailand (1971)
21. BURKHARDT R: The diagnostic value of bone marrow tissue biopsy. Intern. Congress Series No. 285, Anatomic and clin. Pathology, S. 93-104, Excerpta Med., Amsterdam (1972)
22. BURKHARDT R: Sternalpunktion oder Myelotomie. Dtsch. Ärzteblatt 70. Jg., 15, 963-972 (1973)
23. BURKHARDT R: Knochenmarksinsuffizienz: Diagnose. Therapiewoche 24, 46, 5346 (1974)
24. BURKHARDT R: Wechselwirkungen zwischen Knochenmark und Knochen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 58, 205-218 (1974)
25. BURKHARDT R: Die Histomorphologie der Knochenmarksinsuffizienz. Schriftenreihe zur Zeitschr. Blut 16, 112-134 (1975)
26. BURKHARDT R: Unspezifische histologische Veränderungen des Knochenmarkes in: LÖHR GW e.a.: Probleme der Ery-

- throzytopoese, Granulozytopoese und des malignen Melanoms. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 309-325, (1978)
27. BURKHARDT R, DEMMLER K: Relations between fatty tissue, cancellous bone and vascular pattern of the iliac bone in aplastic anaemia. *Bibl. Haemat.* 45, 109-117 (1978)
 28. BURKHARDT R: Knochenveränderungen bei Erkrankungen des Knochenmarkes. *Verh. Dtsch. Ges. für Innere Med.* 85, 323-341 (1979)
 29. BURKHARDT R: Knochenveränderungen bei Erkrankungen des hämatopoetischen und des retikulohistiozytären Systems in: KUHLENCORDT F, BARTELHEIMER H: *Handbuch der Inneren Medizin VI/1B Knochen-Gelenke-Muskeln*, Springer Verlag, Berlin (1980)
 30. BURKHARDT R: Differentialdiagnose und Therapie der Anämie für die Praxis. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 57, 891-909 (1981)
 31. BURKHARDT R e.a.: Zwölf histobiopische Thesen zur Pathogenese der primären und sekundären Osteoporose. *Klin. Wschr.* 59, 5-18 (1981)
 32. BURKHARDT R: Myelogene Osteopathien. *Therapiewoche* 33, 5794-5806 (1983)
 33. CAMITTA BM: The role of viral infections in aplastic anemia in: HEIMPEL H e.a.: *Aplastic anemia. Pathophysiology and approaches to therapy*. S. 39-51, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979)
 34. CANIGGIA A: Medical problems in senile osteoporosis. *Geriatrics* 20, 300-311 (1964)
 35. CAZENAVE JP e.a.: Injury to Bone-Marrow Sinusoidal Microcirculation. *Lancet* August 5, 284 (1972)
 36. CHAUFFARD M: Un cas d'anaemie pernicieuse aplastique, *Bull. Soc. Med. Hop. Paris* 21, 313-315 (1904)
 37. DAVIS S, RUBIN AD: Treatment and Prognosis in Aplastic Anaemia. *Lancet*, April 22, 871-873 (1972)
 38. DELLING G: Altersabhängige Skelettveränderungen. *Histo-*

- morphometrische Untersuchungen an der menschlichen Beckenkammspongiosa. *Klin. Wschr.* 52, 318-325 (1974)
39. DEMMLER K: Beziehungen zwischen Mark und Knochen bei Osteoporosen. *Med. Klinik* 70, 41 (1971)
40. DEMMLER K: Knochenmarksbefunde bei Osteoporosen. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 58, 378-381 (1974)
41. DEMMLER K: Pathogenetische Faktoren bei der Osteoporose. *Fortschr. der Medizin* 93, Jg. 1, 23 (1975)
42. DEMMLER K: Das Gefäßsystem des Knochenmarkes. *Enke-Verlag, Stuttgart* (1976)
43. DEMMLER K, BURKHARDT R: Gefäßveränderungen im Knochenmark bei Bluterkrankungen. *Med. Klinik* 75, 328-332 (1980)
44. DEMMLER K e.a.: Osteopenie, Markatrophie und Kapillarsversorgung. Vergleichende Untersuchungen am menschlichen Beckenkamm und 1. Lendenwirbelkörper. *Zschr. für Orthopädie* 121, 223-227 (1983)
45. DUHAMEL G: *Histopathology Clinique de la Moelle Osseuse*. S. 169, Masson, Paris (1974)
46. DUHAMEL G e.a.: Histological prognosis in aplastic anaemia. *Bibl. haematol.* 45, 87-95 (1978)
47. DUNNILL MS e.a.: Quantitative histological studies on age changes in bone. *J. Path. Bakt.* 94, 275-291 (1967)
48. EDITORIAL: Prognosis in aplastic anaemia. *Br. Med. Journal*, 126 (1975)
49. EHRLICH P: Über einen Fall mit Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarkes. *Charite-Ann.* 13, 300 (1888)
50. ENGEL CS: Über einen Fall von perniziöser Anämie mit gelbem Knochenmark in den Epiphysen. *Zschr. klin. Med.* 40, 17 (1900)
51. ERSLEV AJ: Pathophysiology of aplastic anemia in: *Drugs and Haematologic Reactions*, 29th Hahnnemann Symposium, New York (1974)
52. FEHR K: Wandlungen in der Theorie der Involutionsosteoporose seit Albright. *Helvet. Med. Acta* 32, 542-546 (1965)

53. FERRANT A e.a.: Selective hypoplasia of pelvic bone marrow. *Scand. J. Haematol.* 25, 12-18 (1980)
54. FISCHER R, SCHÄFER HE: Zur pathologischen Anatomie der Panmyelopathie und des Hypersplenismus. *Internist* 12, 151-161 (1971)
55. FISCHER R e.a.: Pro und Kontra Panmyelopathie: Stammzell- oder Autoimmunerkrankung? Argumente für eine Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen. *Internist* 21, 354-356 (1980)
56. FISCHER F, FOHLMEISTER I: Pathologie der Panmyelophthise. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 67, 283-306 (1983)
57. FITCHEN JH, CLINE MJ: Recent developments in understanding the pathogenesis of aplastic anemia. *Am. J. Haematol.* 5, 365-372 (1978)
58. FLENKER H, REMMELE W: Beitrag zur Pathologischen Anatomie der Panmyelophthise nach Chloramphenicol-Medikation. *Beitr. Path.* 145, 8-23 (1972)
59. FLIEDNER TM: Funktionelle Struktur der hämatopoetischen Stammzellen-Speicher: Ihre Relevanz für das Problem der Knochenmarkinsuffizienz. *Haematol. Bluttransf.* 16, 14-26 (1975)
60. FRANK E: Aleukia haemorrhagica. 1. Aplastische aregenerative Anämie-Panmyelophthise. *Berl. klin. Wschr.* 52, 961 (1915)
61. FRANKEL K: Bone Marrow and Aspiration. *Am. J. Clin. Path.* 66, 616-617 (1976)
62. FRISCH B, LEWIS SM: The bone marrow in aplastic anaemia: Diagnostic and prognostic features. *J. Clin. Path.* 27, 231-241 (1974)
63. FROST HM: Postmenopausal osteoporosis: a disturbance in osteoclasia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 9, 1078-1085 (1961)
64. FROST HM e.a.: Knochenbiodynamik bei 39 Osteoporose-Fällen gemessen durch Tetracyclinmarkierung. *Internist* 7, 572-578 (1966)

65. GÄNSSLEN M: Skelettveränderungen bei Blutkrankheiten. Münchner Med. Wschr. 27, 1048 (1938)
66. GORDON-SMITH EL: Clinical features of aplastic anaemia in: HEIMPEL H e.a.: Aplastic anaemia. Pathophysiology and approaches to therapy S. 9-13, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979)
67. GROSS R: Das Aplastische Syndrom. Internist 12, 149 (1971)
68. GROSS R, HELLRIEGEL HP: Pathogenese und Klinik der aplastischen Syndrome. Haematol. Bluttransf. 16, 135-140 (1975)
69. HARTL W: Arzneimittelnebenwirkungen auf Blut und Knochenmark. Med. Welt 23, Heft 26, 942-948 (1972)
70. HECKNER F: Sternalpunktat. Verh. Dtsch. Ges. Path. 67, 4-5 (1983)
71. HEIMPEL H: Die Panmyelopathie und andere Formen der Panzytopenie in: BEGEMANN H: Handbuch der Inneren Medizin Bd II/4, 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1971)
72. HEIMPEL H e.a.: Verlauf und Prognose der Panmyelopathie unter modernen Therapiebedingungen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Medizin 79, 481-483 (1973)
73. HEIMPEL H e.a.: Verlauf und Prognose von Panmyelopathie und der isolierten aplastischen Anämie. Eine retrospektive Studie an 70 Patienten. Blut 30, 235 (1975)
74. HEIMPEL H, KUBANEK B: Pathophysiology of aplastic anemia. Br. J. Haemat. 31 (Suppl), 57-68 (1975)
75. HEIMPEL H, KERN P: Arzneimittelbedingte Panmyelopathie. Blut 33, 1 (1976)
76. HEIMPEL H e.a.: Aplastic Anemia: Pathophysiology and approaches to therapy. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979)
77. HEIMPEL H: Die Panmyelopathien in: QUEISSER W: Das Knochenmark S. 236-262, Thieme Verlag, Stuttgart (1978)

78. HEIMPEL H, HEIT W: Drug induced aplastic anaemia: Clinical aspects. Clin. Haematol. 9, 641-662 (1980)
79. HEIMPEL H, HEIT W: Klinik und Pathogenese der Panmyelopathie. Verh. Dtsch. Ges. Path. 67, 276-285 (1983)
80. HEIT W, HEIMPEL H: Pathogenese und Aetiologie der peripheren Panzytopenie. Z. f. Allgemeinmed. 52, 723-729 (1976)
81. HELLRIEGEL KP: Prognosis in acquired aplastic anaemia: An approach in the selection of patients for allogeneic bone marrow transplantation. Blut 34, 11-18 (1977)
82. HENNIG A: Bestimmung der Oberfläche beliebig geformter Körper mit besonderer Anwendung auf Körperhaufen im mikroskopischen Bereich. Mikroskopie 11, 1-20 (1956)
83. HENNIG A: Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie. Zeiss Werkzshr. 30, 78-86 (1958)
84. JOWSEY J e.a.: Quantitative microradiographic studies of normal and osteoporotic bone. J. BoneJt.Surg. 47A; 785-872 (1965)
85. KALTWASSER JP e.a.: Knochenmarkshistologie und T-Zell-Subpopulationen als Indikatoren der Immunpathogenese aplastischer Anämien und Erythroblastophthisen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 67, 307-312 (1983)
86. KAUFMANN E: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 11. Auflage I, S. 469-498, W. de Gruyter Verlag, Berlin (1955)
87. KEISER G: Erworbene Panmyelopathien. Schweiz. Med. Wschr. 100, 1938 (1970)
88. KELLY M e.a.: Bone matrix and osteoporosis. Lancet 2, 1125-1126 (1959)
89. KNOSPE S, HOFFBRAND AV: Bone marrow aspiration or trephine biopsy. Br. Med. J. 208, 204-205 (1980)
90. KNOSPE WH, CROSBY WH: Aplastic Anaemia: A Disorder of the bone marrow sinusoidal microcirculation rather

- than stemcell-failure. Lancet Jan. 2, 20-22 (1971)
91. KONG K, STENZEL L: Diagnostische und therapeutische Probleme bei Pancytopenien. Folia haematol. 90, 60 (1968)
 92. KROKOWSKI E: Frühdiagnose und Verlauf der Osteoporose. Münchner Med. Wschr. 109, 1981-1984 (1967)
 93. KUHLENCORDT F, KRUSE HP: Osteoporose in: KUHLENCORDT F, SCHWIEGK H: Handbuch der Inneren Medizin Bd. 6, 1 B, 1317-1475. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1980)
 94. LAFFERTY FW e.a.: Effects of androgens, estrogens and high calcium intakes on bone formation and resorption in osteoporosis. Am. J. Med. 36, 514-528 (1964)
 95. LEWIS SM: Course and prognosis in aplastic anemia. Brit. Med. J. 1, 1027 (1965)
 96. LEWIS SM: Aplastic Anemia: blood and its disorders (ed. by HARDISTY RM, WEATHERHALL DJ) S. 1113, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1974)
 97. LI FP e.a.: The mortality of acquired aplastic anemia in children: Blood 40, 153 (1972)
 98. LITTLE K: Bone resorption and osteoporosis. Lancet 2, 752-756 (1963)
 99. LOHRMANN HP e.a.: Identification of high risk patients with aplastic anaemia in selection for allogeneitic bone marrow transplantation. Lancet 2, 647 (1976)
 100. LYNCH RE e.a.: The prognosis in aplastic anaemia. Blood 45, 517 (1975)
 101. MARKOFF N: Die myelogene Osteopathie. Erg. inn. Med. 61, 132 (1942)
 102. MC FARLAND W e.a.: Biopsy of bone marrow with the Vim-Silverman-needle. JAMA 166, 1464-1466 (1958)
 103. MEUSERS P e.a.: Knochenmarkshistopathologie: Bedeutender prognostischer Faktor beim aplastischen Syndrom. Med. Klinik 72, 1038-1042 (1977)
 104. MICHAELIS J: Med. Statistik und Informationsverarbeitung. Thieme-Verlag, Stuttgart-New York (1980)

105. MOHLER DN, LEAVELL BS: Aplastic anemia: An analysis of 50 cases. *Ann. Int. Med.* 49, 326 (1958)
106. MULLER C, GANZONI AM: Die erworbene aplastische Anämie unter besonderer Berücksichtigung der Komplikationen und der Prognose. *Schweiz. Med. Wschr.* 100, 441 (1970)
107. NAJEAN Y e.a.: Evolution et pronostic des pancytopenies idiopathiques. *Nouv. Rev. franc. Hemat.* 5, 639 (1965)
108. NORDIN BEL: Osteoporosis and calcium deficiency. *Proc. Nutr. Soc.* 19, 129-137 (1960)
109. OLAH AJ: Aussagemöglichkeiten der histologischen Knochenmorphometrie. *Internist* 16, 345-352 (1975)
110. POMMER G: Bemerkungen zu den Lehren von Knochenschwund. *Arch. mikr. Anat. und Entwicklungsmechanik* 102, 324 (1924)
111. POMMER G: Über Osteoporose, ihren Ursprung und ihre differentialdiagnostische Bedeutung. *Arch. klin. Chir.* 136, 1 (1925)
112. PUTSCHAR WGJ: Allgemeine Morphologie und Dynamik des Knochenumbaus unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 47, 113 (1963)
113. RINDFLEISCH GE: Über Knochenmark und Blutbildung. *Arch. mikr. Anat.* 17, 1-11, 21-42 (1880)
114. RÖHLICH R: Über die Beziehungen der Knochensubstanz und der Blutbildung im Knochenmark. *Z. mikr. anat. Forsch.* 49, 425 (1941)
115. ROHR K: Das menschliche Knochenmark. Thieme, Stuttgart, New York S. 236 (1960)
116. RUBINSTEIN MA: Aspiration of bone marrow from iliac crest; comparison of iliac crest and sternal bone studies. *JAMA* 137, 1281-1285 (1948)
117. SACHS L: Angewandte Statistik. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 5. Auflage (1980)
118. SAMSON JP e.a.: Structure of the bone marrow sinusoidal wall in idiopathic and drug-induced Panmyelopathy. *Acta haematol.* 48, 218-226 (1972)

119. SANS SOLA L: La osteoporosis senil. Rev. Esp. Reum. 10, 253-283 (1963)
120. SAVAGE RA e.a.: Mast cells in aplastic anaemia. Human Path. 10, 242-243 (1979)
121. SCHENK RK, MERZ WA: Histologisch-morphometrische Untersuchungen über Altersatrophie und senile Osteoporose in der Spongiosa des Beckenkammes. Dtsch. Med. Wschr. 94, 206-208 (1969)
122. SCHENK RK: Endosteal formation surface estimated by historical technique in iliac bone in: JAWORSKI ZFG: Proceedings of the first workshop on the bone morphometry. University of Ottawa Press (1976)
123. SCHRØDER U, TONGAARD I: Age Changes in the Quantity of hematopoietic tissue. Acta path. mikrobiol. scand. Sect. A 85, 559-560 (1977)
124. SCOTT JI e.a.: Acquired aplastic anemia. An analysis of 39 cases and review of the pertinent literature. Medicine (Baltimore) 38, 119 (1959)
125. SHIMAMINE T e.a.: Histopathology of bone marrow biopsy in aplastic anaemia. Its relation to the prognosis of the patients. Acta haematol. jap. 44, 1306-1312 (1981)
126. SILVER BJ, ZUCKERMAN KS: Aplastic Anaemia: Recent advances in pathogenesis and treatment. Med. Clin. of North America Vol. 64, No. 4 (1980)
127. SLEIJFER DT e.a.: The value of prognostic indices in aplastic anaemia. Blut 42, 69-78 (1981)
128. STIEGLITZ R: Diagnostische Möglichkeiten der Histiobiopsie des Knochens und Knochenmarkes bei Patienten im höheren Lebensalter. Z. für Alternsforschung 24 (2), 143-150 (1971)
129. STOBBE H e.a.: Knochenmarkinsuffizienz. Z. für ges. inn. Med. 32, 431-437 (1977)
130. TRUETA J: The role of the vessels in osteogenesis. J. Bone Jt. Surg 45 B, 402 (1963)
131. UCLA bone marrow transplantation team: Bone marrow

- transplantation in severe aplastic anaemia. Lancet 2, 921 (1976)
132. UEHLINGER E: Die allgemeine pathologische Anatomie der Hypo- und Hyperplasien der blutbildenden Gewebe in: HEILMEYER L, HITTMAYER A (Hrsg): Handbuch der ges. Hämatologie Gs. IV, Teil 2, Urban, Schwarzenberg, München, S. 1-56 (1963)
133. UMEHARA S e.a.: Sinucapillaropathy and inflammatory processes in the bone marrow as a cause of aplastic anemia. XII. Congr. Intern. Soc. Haematol., München (1970)
134. URIST MR: Osteoporosis. Ann. Rev. Med. 13, 273-286 (1962)
135. TE VELDE J, HAAK HL: Aplastic anaemia in adults. Histological investigations of methacrylat embedded biopsy specimens. Brit. J. Haematol. 35, 61-69 (1977)
136. TE VELDE J, HAAK HL: Histology of bone marrow failure; a follow up study in aplastic anaemia in: HEIMPEL H e. a.: Aplastic Anaemia. Pathophysiology and approaches to therapy. S. 15-24, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979)
137. VINCENT PC, DE GRUCHY GC: Complications and treatment of acquired aplastic anaemia. Br. J. Haematol. 13, 977 (1967)
138. VOSE GP e.a.: Quantitative bone strength measurements in senile osteoporosis. J. Geront 16, 120-124 (1961)
139. WALDER HR: Idiopathische und medikamentös bedingte erworbene aplastische Anämien. 1. Teil, Praxis, 44, 1536-1543 (1970)
140. WALDER HR: Idiopathische und medikamentös bedingte erworbene aplastische Anämien. 2. Teil, Praxis, 45, 1576-1583 (1970)
141. WEISS L: The organization of connective tissue in bone marrow. Anat. Rec. 136, 300 (1960)
142. WEISS L: The haematopoietic microenvironment of the bone marrow. An ultrastructural study of the stroma in

- rats. Anat. Rec. 186, 161-184 (1976)
143. WEISS L: The haematopoietic microenvironment of bone marrow: An ultrastructural study of the interactions of blood vessels. Ciba found. symp. 71, 3-19 (1980)
144. YUNIS AA: Drug-induced bone marrow injury. Advances in Int. Med. 15, 357 (1969)
145. ZACH J e.a.: Klinisch-haematologische Befunde bei Panmyelopathien. Internist 12, 169 (1971)

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. Burkhardt für die Überlassung des Themas, für seine kritischen Ratschläge und wertvollen Diskussionen.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. R. Schlag für seine Unterstützung und den Herren Dr. Sund und Dr. Kettner für die Beratung und Anleitung zur statistischen Auswertungsarbeit.

Des weiteren danke ich meinen Eltern, die mir meine Ausbildung ermöglichten.

Meiner Ehefrau Birgit danke ich für ihre geduldige und stetige Hilfe.

Lebenslauf

Am 13. Juni 1960 wurde ich, Wolfgang Alois Ernst Böhm, als zweiter Sohn des Ehepaares Oswald Böhm, berenteter kaufmännischer Angestellter, und Sieglinde Böhm, geb. Rothberger, Hausfrau, in Ruhstorf a. d. Rott, Landkreis Passau, geboren. Im September 1966 wurde ich in die Grund- und Hauptschule Ruhstorf a. d. Rott eingeschult. Diese besuchte ich bis zum Wechsel in das Gymnasium Pocking im September 1970. Die Allgemeine Hochschulreife erlangte ich im Juni 1979. Während dieser gesamten Zeit wohnte ich in Ruhstorf a. d. Rott. Am 01. Juli 1979 trat ich als Sanitätsoffiziersanwärter in die Bundeswehr ein und nahm im Herbst 1979 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Humanmedizin auf. Nachdem ich im Herbst 1981 die ärztliche Vorprüfung, im Herbst 1982 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung, im Frühjahr 1985 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestanden hatte, legte ich im Frühjahr 1986 den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab. Am 05. Oktober 1984 heiratete ich die Industriekauffrau Birgit Fischböck, geboren in Griesbach/Rottal. Seit Juni 1986 bin ich als Arzt im Bundeswehrkrankenhaus München tätig.

